

PCT/JP 2004/015662

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

15.10.2004

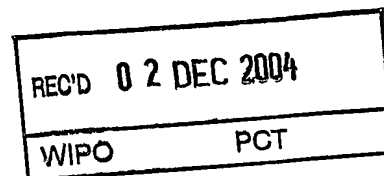
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 4 年   1 月 2 6 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 4 - 0 1 7 6 6 2  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 4 - 0 1 7 6 6 2 ]

出 願 人      田 辺 製 薬 株 式 会 社  
Applicant(s):

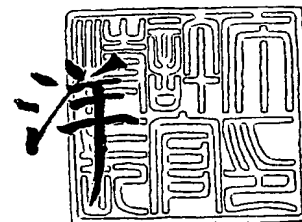


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 1 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号   出証特 2 0 0 4 - 3 1 0 5 2 9 6

【書類名】 特許願  
【整理番号】 A00-4927  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/415  
A61K 31/42  
C07D231/10  
C07D261/06

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県川崎市中原区木月 3 8 0 番地 シャンブレ元住吉 I I 3  
0 2  
【氏名】 今西 泰弘

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸 2 - 3 - 8 田辺製薬戸田寮 1 0 4 号室  
【氏名】 淡井 信将

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都世田谷区若林 3 - 9 - 2 0 - 5 0 3  
【氏名】 平井 未希

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都台東区東上野 2 丁目 2 - 7  
【氏名】 保坂 俊弘

【発明者】  
【住所又は居所】 埼玉県さいたま市大宮区桜木町 4 - 1 8 0 - 1 藤和シティコー  
プ 4 0 1  
【氏名】 河野 理夏子

【特許出願人】  
【識別番号】 000002956  
【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

【代理人】  
【識別番号】 100107629  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 中村 敏夫  
【電話番号】 06-6300-2726

【選任した代理人】  
【識別番号】 100115473  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 石津 義則

【先の出願に基づく優先権主張】  
【出願番号】 特願2003-357325  
【出願日】 平成15年10月17日

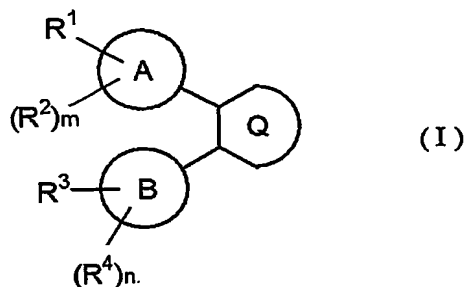
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 016322  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 0303217  
【包括委任状番号】 0203318

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項1】

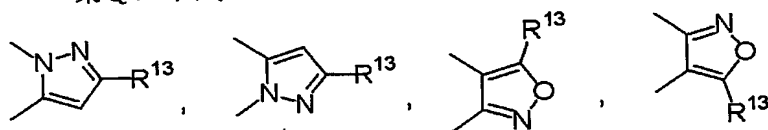
式(I)



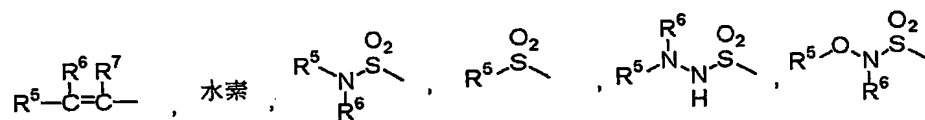
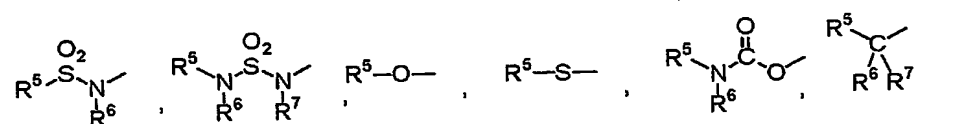
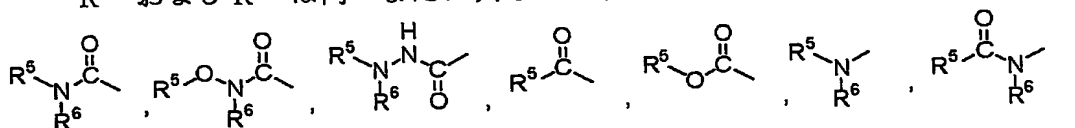
〔式中、環Aはベンゼンまたは複素環を示す。〕

環Bはベンゼン、複素環、シクロアルカンまたはシクロアルケンを示す。

環Qは下式から選ばれる基を示す。



R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> は同一または異なって、それぞれ下式から選ばれる基を示す。



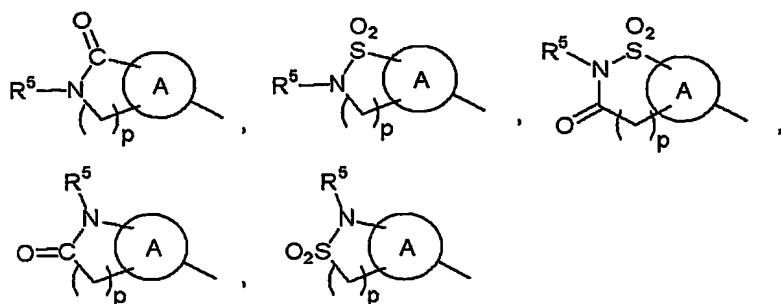
R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は同一または異なって、それぞれ (1) 水素、(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) アリールと縮合されていてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、もしくは (5) アルコキシカルボニルを示すか、または (6) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

R<sup>7</sup> は (1) 水素、(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) アリールと縮合されていてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、または (5) アルコキシカルボニルを示す。

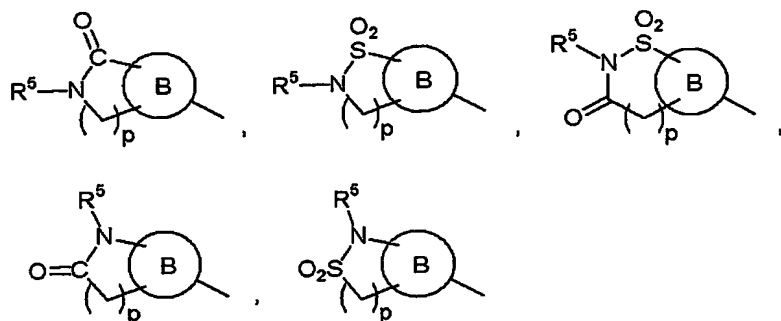
m および n は、同一または異なって、それぞれ 0、1 または 2 を示す。

R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> は同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルを示す。但し、m が 2 の時、2 つの R<sup>2</sup> は同一または異なっているとしてもよく、n が 2 の時、2 つの R<sup>4</sup> は同一または異なっているとしてもよい。

また、R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> がそれぞれ一緒になって、環Aとともに、下式から選ばれる基を形成してもよい。



また、 $R^3$  と  $R^4$  がそれぞれ一緒になって、環Bとともに、下式から選ばれる基を形成してもよい。



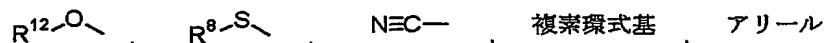
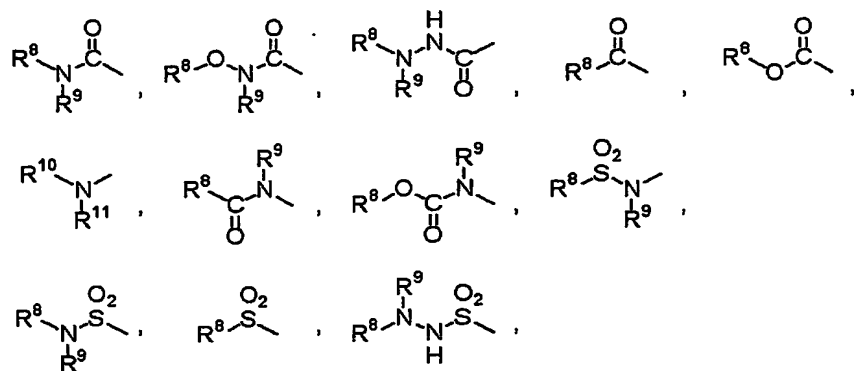
$p$  は 1 ~ 3 の整数を示す。

$R^{1-3}$  は (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) シアノ、(3) 水素、(4) ハロゲン、(5) 置換されていてもよいアミノ、(6) アルケニル、(7) 置換されていてもよいカルバモイル、(8) アルコキシカルボニル、(9) カルボキシまたは (10) 複素環式基を示す。]

により表される化合物またはその製薬上許容し得る塩を有効成分として含有する高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

#### 【請求項2】

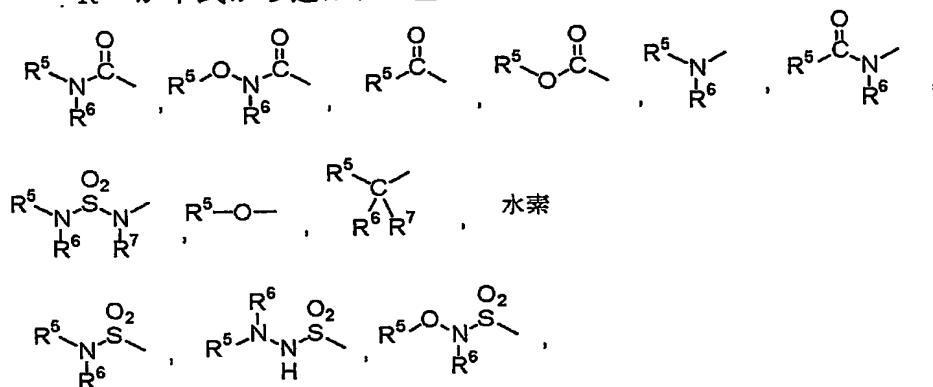
$R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  における置換されていてもよいアルキルの置換基が、下式から選ばれる基である請求項1に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。



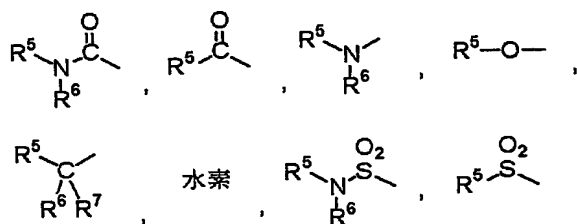
〔式中、 $R^8$  および  $R^9$  は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシカルボニルを示すか、または  $R^8$  および  $R^9$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルまたはアルコキシカルボニルを示す。 $R^{12}$  は水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基を示す。〕

#### 【請求項3】

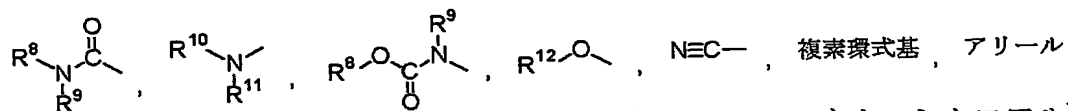
環Bがベンゼン、複素環またはシクロアルケンであり、  
 $R^1$  が下式から選ばれる基であり、



$R^3$  が、下式から選ばれる基であり、



$R^5$  が (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、または (4) 置換されていてもよいアリールであり、

$R^6$  が水素、アルキルまたはアルコキシカルボニルであるか、あるいは  $R^5$  および  $R^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^7$  が、水素、アルキルまたはアルコキシカルボニルであり、

$R^8$  および  $R^9$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであるか、あるいは  $R^8$  および  $R^9$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルまたはアルコキシカルボニルであり、

$R^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基であり、

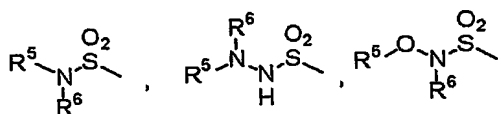
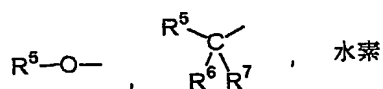
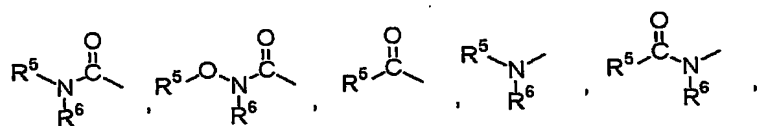
m および n が同一または異なって、それぞれ0または1であり、

$R^2$  および  $R^4$  が同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルである請求項1記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

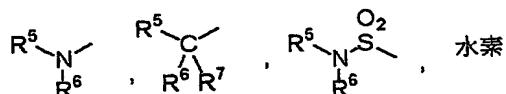
#### 【請求項4】

環Bが (1) ベンゼンまたは (2) チオフェン、ピリジン、ベンゾチオフェン、2, 3-ジヒドロインドール、2, 3-ジヒドロベンゾフランおよび1, 4-ベンゾジオキサンから選ばれる複素環または (3) シクロヘキセンであり、

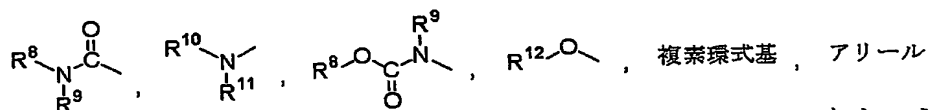
$R^1$  が下式から選ばれる基であり、



$\text{R}^3$  が下式から選ばれる基であり、



$\text{R}^5$  が (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、または (4) 置換されていてもよいアリールであり、

$\text{R}^6$  が水素またはアルキルであるか、あるいは  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、ヒドロキシアルキルで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$\text{R}^7$  が水素またはアルキルであり、

$\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$\text{R}^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基であり、

m および n が同一または異なって、それぞれ 0 または 1 であり、

$\text{R}^2$  および  $\text{R}^4$  が同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよいアルキルであり、

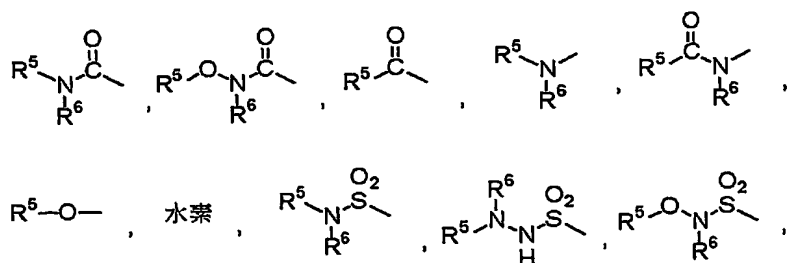
$\text{R}^{13}$  は (1) ハロゲン、水酸基、置換されていてもよいアルコキシ、シアノ、カルボキシ、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよいイミノから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、(2) アルケニル、または (3) 複素環式基である請求項 1 記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャネル開口薬。

#### 【請求項 5】

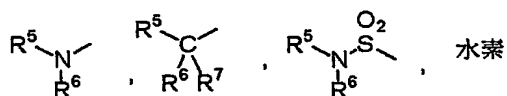
環 A がベンゼン、チオフェンまたはピリジンであり、

環 B が (1) ベンゼン、(2) チオフェン、ピリジン、ベンゾチオフェン、2, 3-ジヒドロインドールおよび 1, 4-ベンゾジオキサンから選ばれる複素環、または (3) シクロヘキセンであり、

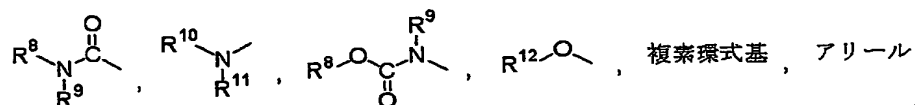
$\text{R}^1$  が下式から選ばれる基であり、



$\text{R}^3$  が下式から選ばれる基であり、



$\text{R}^5$  は (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



または (3) 水酸基で置換されていてもよいアリールと縮合したシクロアルキルであり、  
 $\text{R}^6$  が水素またはアルキルであるか、あるいは  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  が一緒になって、ヒドロキシアルキルで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$\text{R}^7$  が水素またはアルキルであり、

$\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$\text{R}^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基であり、

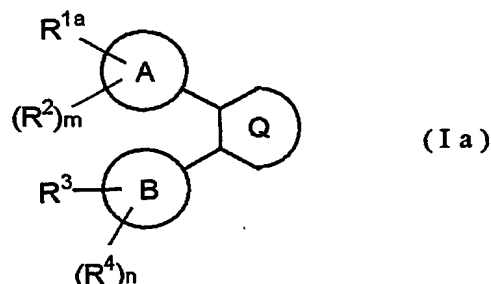
$m$  および  $n$  が同一または異なって、それぞれ 0 または 1 であり、

$\text{R}^2$  および  $\text{R}^4$  がシアノ、ニトロ、水酸基、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシであり、

$\text{R}^{13}$  が (1) ハロゲン、水酸基、ハロゲンならびにフェニルから選ばれる基で置換されていてもよいアルコキシ、シアノ、カルボキシ、フェニルで置換されていてもよいアミノおよびアルコキシならびに水酸基で置換されていてもよいイミノから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、(2) アルケニルまたは (3) 4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イルである請求項 1 記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャンネル開口薬。

#### 【請求項 6】

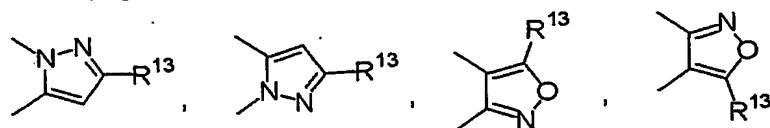
式 (I a)



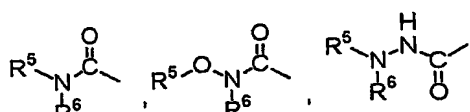
【式中、環 A はベンゼンまたは複素環を示す。

環 B はベンゼン、複素環、シクロアルカンまたはシクロアルケンを示す。

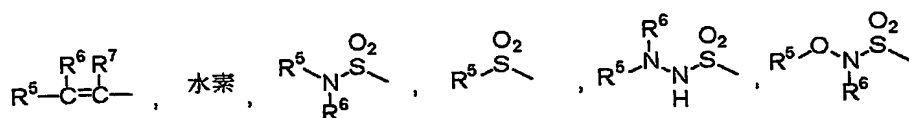
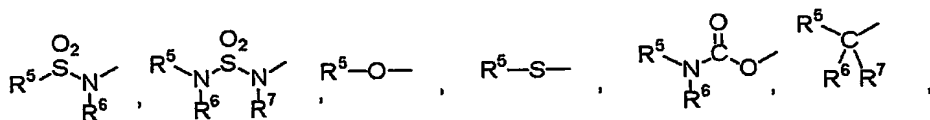
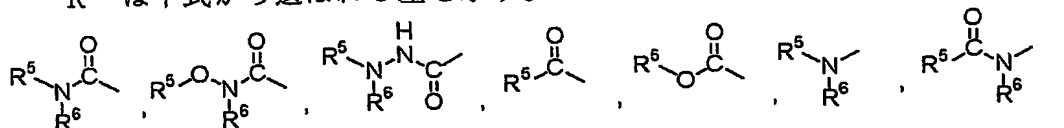
環 Q は下式から選ばれる基を示す。



$\text{R}^{1a}$  は下式から選ばれる基を示す。



$\text{R}^3$  は下式から選ばれる基を示す。



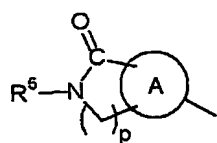
$\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は同一または異なって、それぞれ (1) 水素、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、もしくは (5) アルコキシカルボニルを示すか、または (6)  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

$\text{R}^7$  は (1) 水素、(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、または (5) アルコキシカルボニルを示す。

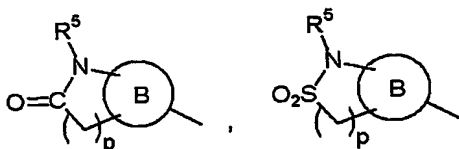
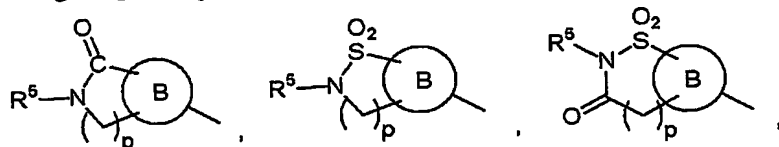
$m$  および  $n$  は同一または異なって、それぞれ 0、1 または 2 を示す。

$\text{R}^2$  および  $\text{R}^4$  は同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルを示す。但し、 $m$  が 2 の時、2 つの  $\text{R}^2$  は同一または異なっていてもよく、 $n$  が 2 の時、2 つの  $\text{R}^4$  は同一または異なっていてもよい。

また、 $\text{R}^{1a}$  と  $\text{R}^2$  がそれぞれ一緒になって、環 A とともに、下式の基を形成してもよい。



また、 $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  がそれぞれ一緒になって、環 B とともに、下式から選ばれる基を形成してもよい。

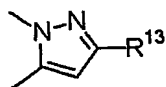


$p$  は 1 ~ 3 の整数を示す。

$\text{R}^{13}$  は (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) シアノ、(3) 水素、(4) ハロゲン、(5) 置換されていてもよいアミノ、(6) アルケニル、(7) 置換されていてもよいカルバモイル、(8) アルコキシカルボニル、(9) カルボキシまたは (10) 複素環式基を示す。



(ただし、(i) 環Aおよび環Bがベンゼン環であり、  
環Qが、



であり、

R<sup>3</sup> が2位に置換した水酸基、アルコキシまたはシクロアルキルオキシであり、

R<sup>4</sup> が6位に置換したメトキシであり、

R<sup>13</sup> がアルコキシカルボニルまたはカルボキシである化合物、

(i i) N-(3-イソプロポキシプロピル)-4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) ベンズアミド、

(i i i) 4-(1-(4-アミノスルホニルフェニル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル) ベンズアミド、および

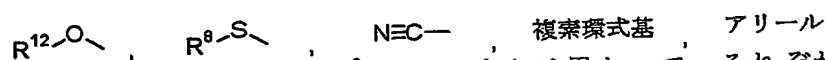
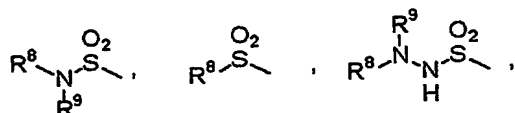
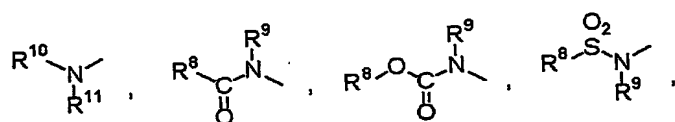
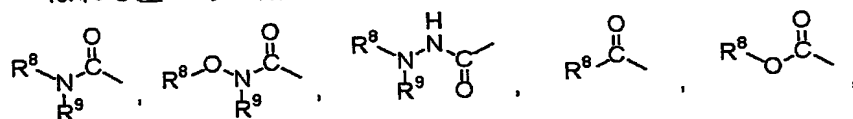
(i v) 4-[5-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-メチルベンゾヒドロキサム酸

を除く。)]

により表される化合物またはその製薬上許容し得る塩。

#### 【請求項7】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> における置換されていてもよいアルキルの置換基が、下式から選ばれる基である請求項6に記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩。

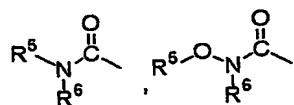


(式中、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシカルボニルを示すか、または R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルまたはアルコキシカルボニルを示す。R<sup>12</sup> は水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基を示す。)

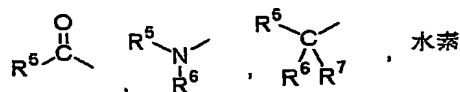
#### 【請求項8】

環Bがベンゼンまたは複素環であり、

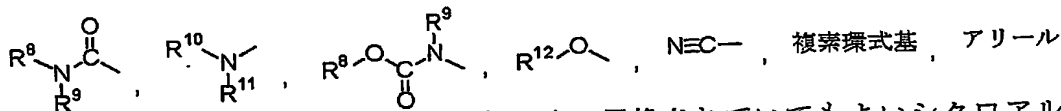
R<sup>1a</sup> が下式から選ばれる基であり、



R<sup>3</sup> が、下式から選ばれる基であり、



R<sup>5</sup> が (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、または (4) 置換されていてもよいアリールであり、

$\text{R}^6$  が水素またはアルキルであるか、あるいは  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$\text{R}^7$  が、水素、アルキルまたはアルコキシカルボニルであり、

$\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであるか、あるいは  $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルまたはアルコキシカルボニルであり、

$\text{R}^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基であり、

$m$  および  $n$  が同一または異なって、それぞれ 0 または 1 であり、

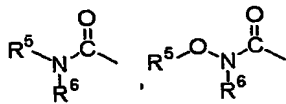
$\text{R}^2$  および  $\text{R}^4$  が同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルである請求項 6 記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩。

#### 【請求項 9】

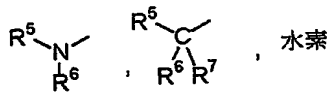
環 A がベンゼン、チオフエンまたはピリジンであり、

環 B が (1) ベンゼンまたは (2) チオフエン、ピリジン、ベンゾチオフエン、2, 3-ジヒドロインドール、2, 3-ジヒドロベンゾフランおよび 1, 4-ベンゾジオキサンから選ばれる複素環であり、

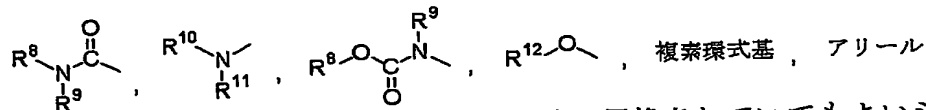
$\text{R}^{1a}$  が下式から選ばれる基であり、



$\text{R}^3$  が下式から選ばれる基であり、



$\text{R}^5$  が (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、または (4) 置換されていてもよいアリールであり、

$\text{R}^6$  が水素またはアルキルであるか、あるいは  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、ヒドロキシアルキルで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$\text{R}^7$  が水素またはアルキルであり、

$\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$\text{R}^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基であり、

$m$  および  $n$  が同一または異なって、それぞれ 0 または 1 であり、

$\text{R}^2$  および  $\text{R}^4$  が同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよいアルキルであり、

$\text{R}^{13}$  は (1) ハロゲン、水酸基、置換されていてもよいアルコキシ、シアノ、カルボ

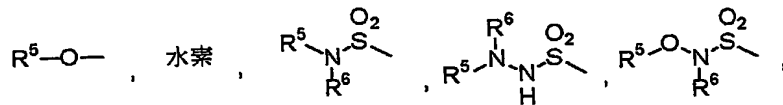
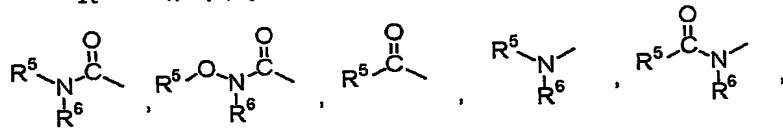
キシ、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよいイミノから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、(2) アルケニル、または(3) 複素環式基である請求項6記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩。

【請求項10】

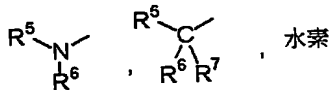
環Aがベンゼンまたはピリジンであり、

環Bが(1) ベンゼン、または(2) チオフェン、ピリジン、ベンゾチオフェンおよび1, 4-ベンゾジオキサンから選ばれる複素環であり、

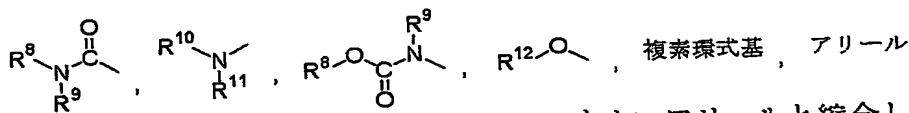
$R^{1a}$  が下式から選ばれる基であり、



$R^3$  が下式から選ばれる基であり、



$R^5$  は(1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



または(3) 水酸基で置換されていてもよいアリールと縮合したシクロアルキルであり、  
 $R^6$  が水素またはアルキルであるか、あるいは $R^5$  および $R^6$  が一緒になって、ヒドロキシアルキルで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^7$  が水素またはアルキルであり、

$R^8$ 、および $R^9$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$R^{10}$  および $R^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$R^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基であり、

mおよびnが同一または異なって、それぞれ0または1であり、

$R^2$  および $R^4$  がシアノ、ニトロ、水酸基、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシであり、

$R^{13}$  が(1) ハロゲン、水酸基、ハロゲンならびにフェニルから選ばれる基で置換されていてもよいアルコキシ、シアノ、カルボキシ、フェニルで置換されていてもよいアミノおよびアルコキシならびに水酸基で置換されていてもよいイミノから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、(2) アルケニルまたは(3) 4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イルである請求項6記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩。

【請求項11】

請求項6～10のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩からなる医薬。

【請求項12】

高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬である請求項11記載の医薬。

【請求項13】

頻尿または尿失禁の予防および/または治療剤である請求項1～5および請求項12のいずれかに記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、頻尿、尿失禁、脳梗塞、クモ膜下出血等の疾患の治療に有用な高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬に関する。

## 【背景技術】

【0002】

カリウムチャネルを含むイオンチャネルはすべての哺乳類細胞に認められ、それらはさまざまな生理学的プロセスおよび正常な細胞のホメオスタシス（恒常性）の調節に関わるものである。カリウムチャネルは一般に細胞の静止膜電位を制御し、またカリウムイオンの外向きの流れが細胞の脱分極後の原形質膜を再分極させる。

【0003】

カリウムチャネルのサブタイプには多くのものがある。生理学的見地からは、maxi-Kチャネルは重要なサブタイプの1つであり、これは高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネル（BKチャネル）と規定され、神経組織および平滑筋中に存在する。細胞内カルシウム濃度および膜電位がこれら高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネルを制御する。例えば、高コンダクタンス型カルシウム感受性カリウムチャネルは、細胞内カルシウム濃度の増加または膜の脱分極（電位の変化）によって、カリウムイオンの外向きの流出を可能にするように開放され、膜の脱分極及びそれに伴う細胞内カルシウム濃度上昇に対して抑制的に作用する。細胞内カルシウム濃度の上昇は、神経伝達物質の放出、平滑筋の収縮、ある種の細胞型の増殖等のプロセスに必要とされる。従って、maxi-Kチャネルを開口させる作用を有する薬物によって、神経細胞の興奮性を減弱させたり、神経末端からの伝達物質の放出を抑制したり、平滑筋の収縮を抑制する結果、脳梗塞、クモ膜下出血、頻尿・尿失禁等の疾患の治療が期待される。

【0004】

また、BKチャネルを開口させる薬物は、勃起不全などの性的機能不全の治療薬になりうることが示唆されている（特許文献1）。

高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬としては、例えば、ピロール誘導体（例えば、特許文献2参照。）、フラン誘導体（例えば、特許文献3参照。）、窒素原子がフェニル基又はベンジル基で置換されている含窒素5員環誘導体（例えば、特許文献4参照。）、ジフェニルトリアゾール誘導体（例えば、非特許文献1参照。）等、種々報告されている。

【0005】

一方、セレコキシブ（Celecoxib）、バルデコキシブ（valdecoxib）等のシクロオキシゲナーゼ2阻害剤は慢性関節リウマチなどの炎症関連疾患の治療剤として用いられているが、これら化合物の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬としての用途は何ら報告されていない（例えば、特許文献5、特許文献6参照。）。

また、関連化合物として、ニューロテンシン受容体親和剤およびシクロオキシゲナーゼ阻害剤として有用なピラゾール誘導体が知られている（特許文献7、8、非特許文献2、3参照。）。

【特許文献1】国際公開第00/34244号パンフレット

【特許文献2】国際公開第96/40634号パンフレット

【特許文献3】特開2000-351773号公報

【特許文献4】国際公開第98/04135号パンフレット

【特許文献5】特表平9-506350号公報

【特許文献6】特表平9-500372号公報

【特許文献7】特表平11-504624号公報

【特許文献8】特開昭63-022080号公報

【非特許文献1】ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（Journal of Med

icinal Chemistry)、2002年、第45巻、p.2942-2952

【非特許文献2】ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ (Journal of American Chemical Society)、1997年、第119巻、p.4882-4886

【非特許文献3】ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、1997年、第40巻、p.1347-1365

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有し、頻尿、尿失禁、脳梗塞、クモ膜下出血等の疾患の治療に有用な化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

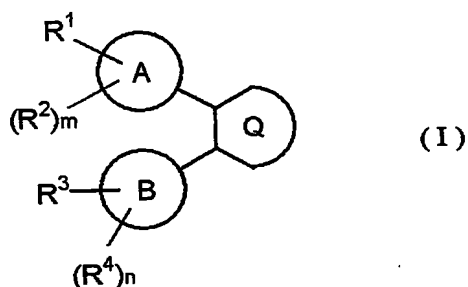
【0007】

前記課題を解決するために本発明者等は鋭意研究の結果、下式により表される化合物が、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下の通りである。

【0008】

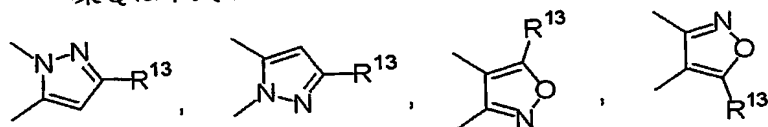
1. 式(I)



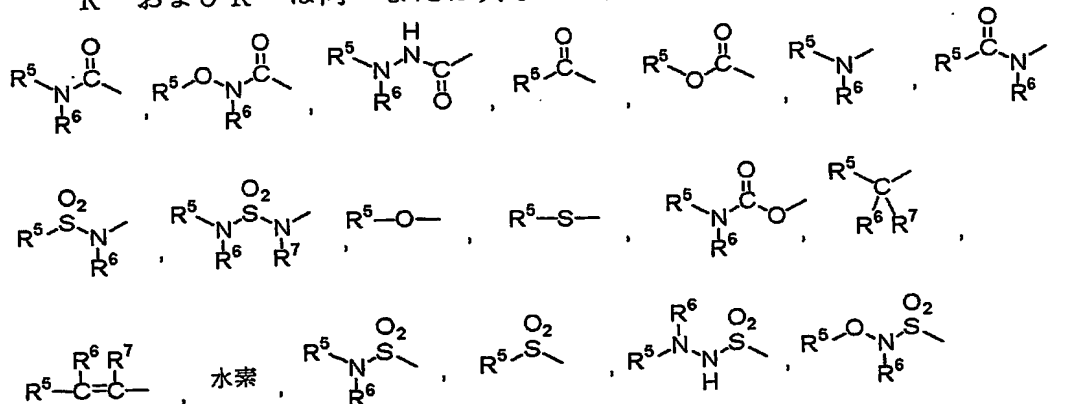
〔式中、環Aはベンゼンまたは複素環を示す。〕

環Bはベンゼン、複素環、シクロアルカンまたはシクロアルケンを示す。

環Qは下式から選ばれる基を示す。



R<sup>1</sup> および R<sup>3</sup> は同一または異なって、それぞれ下式から選ばれる基を示す。



R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は同一または異なって、それぞれ(1)水素、(2)置換されていてもよいアルキル、(3)アリールと縮合されていてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアリール、もしくは(5)アルコキシカルボニルを示すか、または(6) R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が一緒になって、それらが結合している原子とともに

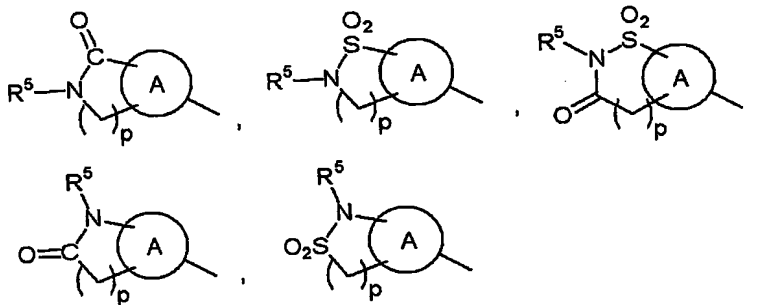
に、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

$R^7$  は (1) 水素、(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) アリールと縮合されていてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、または (5) アルコキシカルボニルを示す。

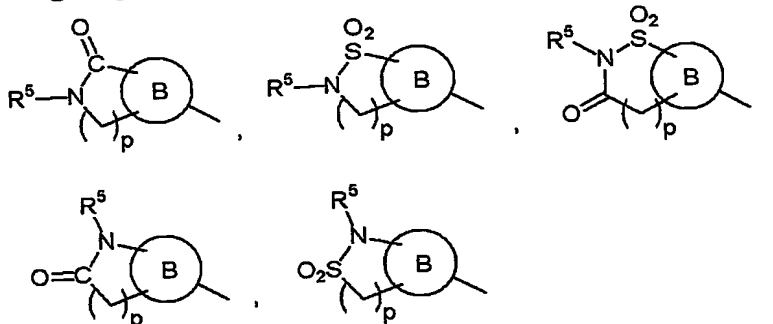
$m$  および  $n$  は、同一または異なって、それぞれ 0、1 または 2 を示す。

$R^2$  および  $R^4$  は同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルを示す。但し、 $m$  が 2 の時、2 つの  $R^2$  は同一または異なっているとしてもよく、 $n$  が 2 の時、2 つの  $R^4$  は同一または異なっているとしてもよい。

また、 $R^1$  と  $R^2$  がそれぞれ一緒になって、環 A とともに、下式から選ばれる基を形成してもよい。



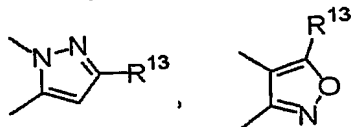
また、 $R^3$  と  $R^4$  がそれぞれ一緒になって、環 B とともに、下式から選ばれる基を形成してもよい。



$p$  は 1 ~ 3 の整数を示す。

$R^{1-3}$  は (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) シアノ、(3) 水素、(4) ハロゲン、(5) 置換されていてもよいアミノ、(6) アルケニル、(7) 置換されていてもよいカルバモイル、(8) アルコキシカルボニル、(9) カルボキシまたは (10) 複素環式基を示す。

(ただし、環 A はベンゼン環であり、  
環 B はベンゼン環、ピリジンまたはシクロアルカンであり、  
環 Q は、



(式中、 $R^{1-3}$  はハロゲン、アルキルまたはハロアルキルである。) であり、

$R^1$  がスルファモイルまたはアルキルスルホニルであり、

$R^3$  は水素、アルキルまたはアルコキシであり、

$m$  が 1 であって  $R^2$  がハロゲンであるか、または  $m$  が 0 であり、

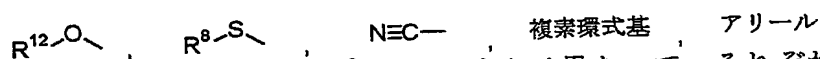
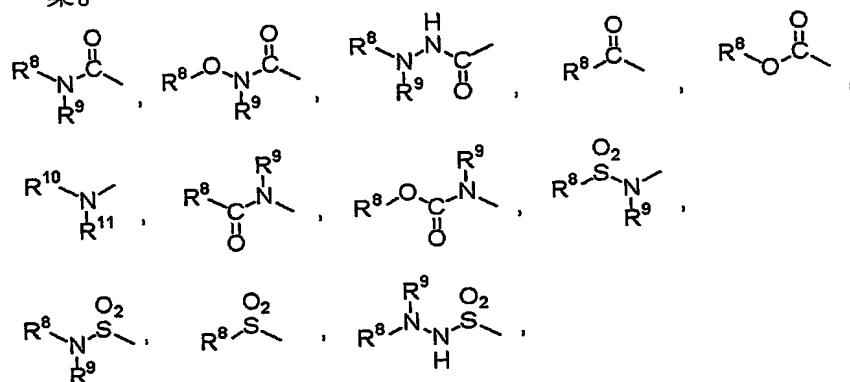
$n$  が 1 であって  $R^4$  がハロゲン、アルコキシまたはアルキルであるか、または  $n$  が 0 である化合物を除く。) ]

により表される化合物またはその製薬上許容し得る塩を有効成分として含有する高コンダ

クタン型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【0009】

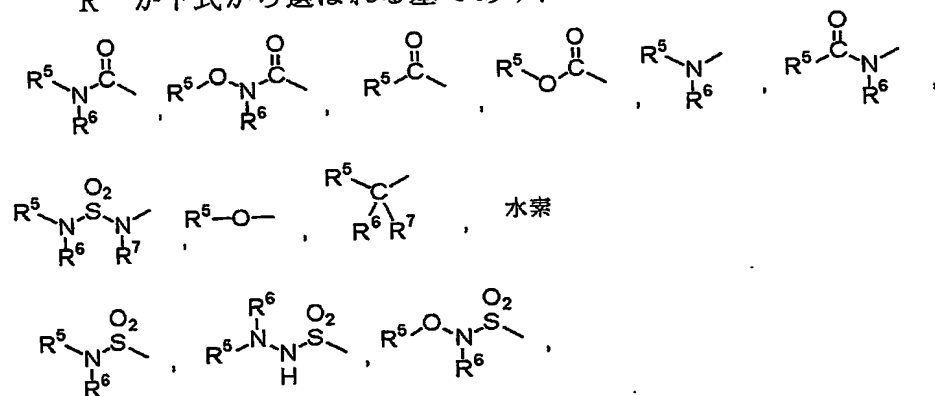
2.  $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  における置換されていてもよいアルキルの置換基が、下式から選ばれる基である前記 1 に記載の高コンダクタン型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。



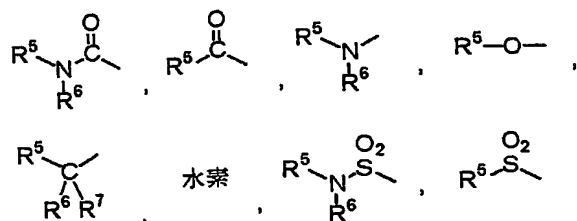
〔式中、 $R^8$  および  $R^9$  は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシカルボニルを示すか、または  $R^8$  および  $R^9$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルまたはアルコキシカルボニルを示す。 $R^{12}$  は水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基を示す。〕

【0010】

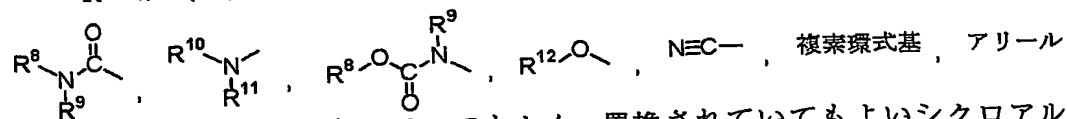
3. 環Bがベンゼン、複素環またはシクロアルケンであり、 $R^1$  が下式から選ばれる基であり、



$R^3$  が、下式から選ばれる基であり、



$R^5$  が (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、または (

4) 置換されていてもよいアリールであり、

$R^6$  が水素、アルキルまたはアルコシカルボニルであるか、あるいは  $R^5$  および  $R^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^7$  が、水素、アルキルまたはアルコシカルボニルであり、

$R^8$  および  $R^9$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアリルであるか、あるいは  $R^8$  および  $R^9$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアリル、アルカノイル、アルキルスルホニルまたはアルコシカルボニルであり、

$R^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアリルまたは複素環式基であり、

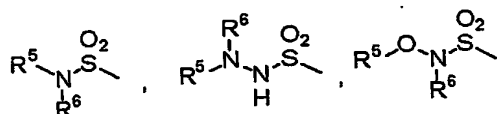
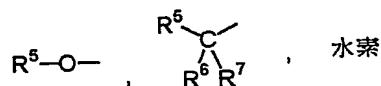
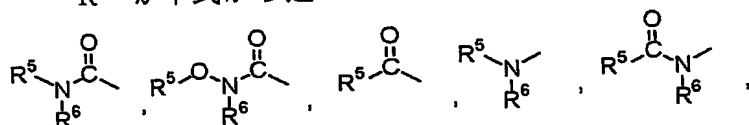
m および n が同一または異なって、それぞれ 0 または 1 であり、

$R^2$  および  $R^4$  が同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコシ、ハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルである前記 1 記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャネル開口薬。

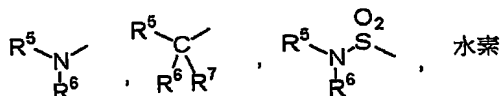
#### 【0011】

4. 環 B が (1) ベンゼンまたは (2) チオフェン、ピリジン、ベンゾチオフェン、2, 3-ジヒドロインドール、2, 3-ジヒドロベンゾフランおよび 1, 4-ベンゾジオキサンから選ばれる複素環または (3) シクロヘキセンであり、

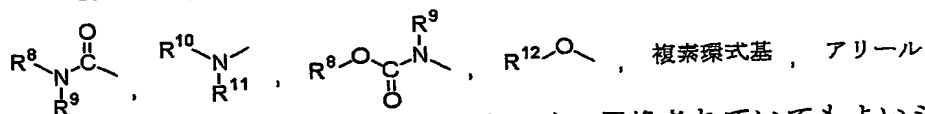
$R^1$  が下式から選ばれる基であり、



$R^3$  が下式から選ばれる基であり、



$R^5$  が (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、または (4) 置換されていてもよいアリールであり、

$R^6$  が水素またはアルキルであるか、あるいは  $R^5$  および  $R^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、ヒドロキシアリルで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^7$  が水素またはアルキルであり、

$R^8$  および  $R^9$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアリルであり、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアリルであり、

$R^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアリルまたは複素環式基であり、



mおよびnが同一または異なって、それぞれ0または1であり、

$R^2$  および  $R^4$  が同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよいアルキルであり、

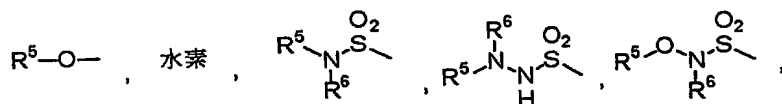
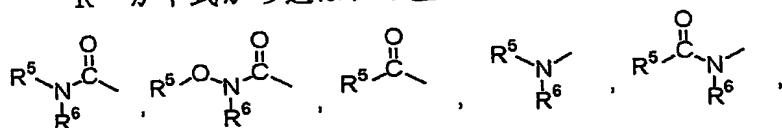
$R^{1,3}$  は (1) ハロゲン、水酸基、置換されていてもよいアルコキシ、シアノ、カルボキシ、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよいイミノから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、(2) アルケニル、または (3) 複素環式基である前記1記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

#### 【0012】

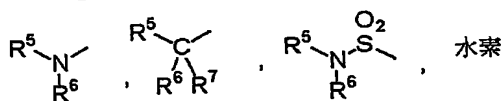
5. 環Aがベンゼン、チオフェンまたはピリジンであり、

環Bが (1) ベンゼン、(2) チオフェン、ピリジン、ベンゾチオフェン、2, 3-ジヒドロインドールおよび1, 4-ベンゾジオキサンから選ばれる複素環、または (3) シクロヘキセンであり、

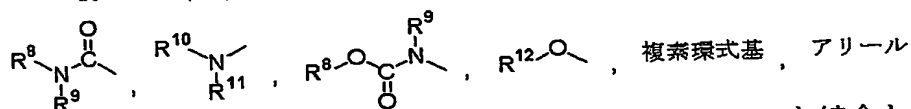
$R^1$  が下式から選ばれる基であり、



$R^3$  が下式から選ばれる基であり、



$R^5$  は (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



または (3) 水酸基で置換されていてもよいアリールと縮合したシクロアルキルであり、  
 $R^6$  が水素またはアルキルであるか、あるいは  $R^5$  および  $R^6$  が一緒になって、ヒドロキシアリールで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^7$  が水素またはアルキルであり、

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアリールであり、

$R^{1,2}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアリールまたは複素環式基であり、

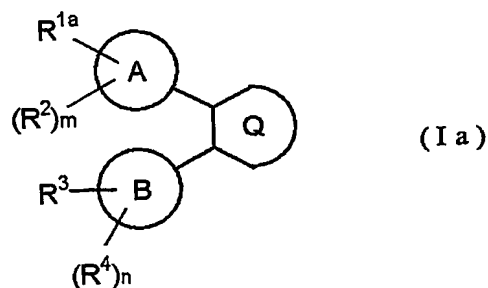
mおよびnが同一または異なって、それぞれ0または1であり、

$R^2$  および  $R^4$  がシアノ、ニトロ、水酸基、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシであり、

$R^{1,3}$  が (1) ハロゲン、水酸基、ハロゲンならびにフェニルから選ばれる基で置換されていてもよいアルコキシ、シアノ、カルボキシ、フェニルで置換されていてもよいアミノおよびアルコキシならびに水酸基で置換されていてもよいイミノから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、(2) アルケニルまたは (3) 4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イルである前記1記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

#### 【0013】

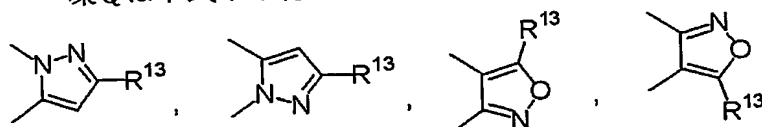
6. 式 (I a)



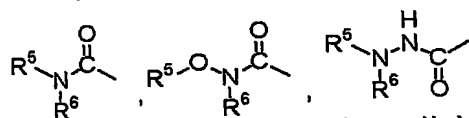
[式中、環Aはベンゼンまたは複素環を示す。

環Bはベンゼン、複素環、シクロアルカンまたはシクロアルケンを示す。

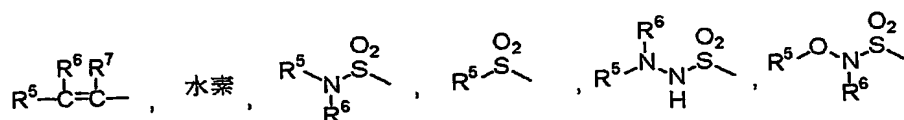
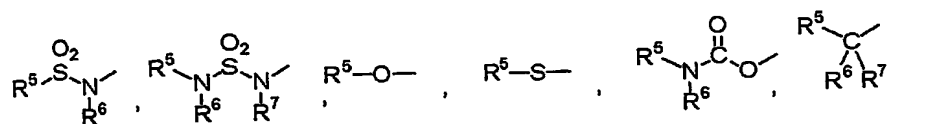
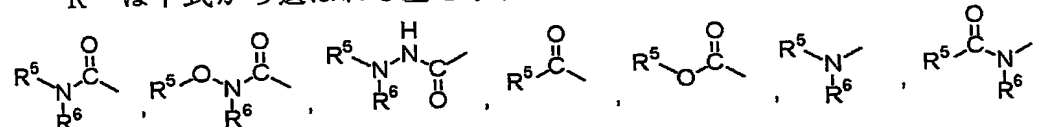
環Qは下式から選ばれる基を示す。



$R^{1a}$  は下式から選ばれる基を示す。



$R^3$  は下式から選ばれる基を示す。



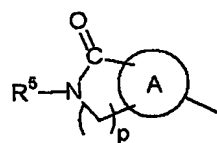
$R^5$  および  $R^6$  は同一または異なって、それぞれ (1) 水素、(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、もしくは (5) アルコキシカルボニルを示すか、または (6)  $R^5$  および  $R^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

$R^7$  は (1) 水素、(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、または (5) アルコキシカルボニルを示す。

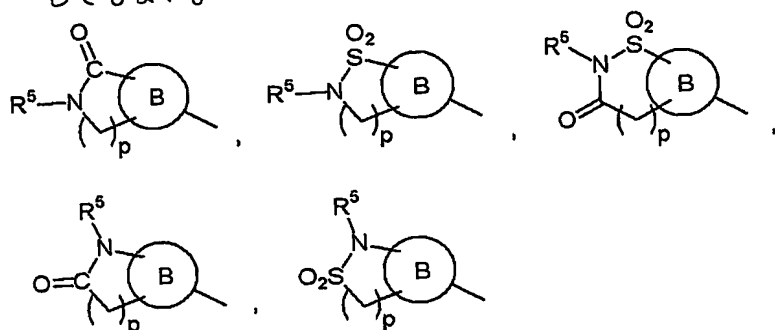
$m$  および  $n$  は同一または異なって、それぞれ 0、1 または 2 を示す。

$R^2$  および  $R^4$  は同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルを示す。但し、 $m$  が 2 の時、2 つの  $R^2$  は同一または異なっているとしてもよく、 $n$  が 2 の時、2 つの  $R^4$  は同一または異なっているとしてもよい。

また、 $R^{1a}$  と  $R^2$  がそれぞれ一緒になって、環Aとともに、下式の基を形成してもよい。



また、 $R^3$  と  $R^4$  がそれぞれ一緒になって、環Bとともに、下式から選ばれる基を形成してもよい。

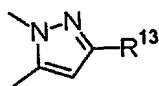


pは1～3の整数を示す。

$R^{1-3}$  は (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) シアノ、(3) 水素、(4) ハロゲン、(5) 置換されていてもよいアミノ、(6) アルケニル、(7) 置換されていてもよいカルバモイル、(8) アルコキシカルボニル、(9) カルボキシまたは (10) 複素環式基を示す。

(ただし、(i) 環Aおよび環Bがベンゼン環であり、

環Qが、



であり、

$R^3$  が2位に置換した水酸基、アルコキシまたはシクロアルキルオキシであり、

$R^4$  が6位に置換したメトキシであり、

$R^{1-3}$  がアルコキシカルボニルまたはカルボキシである化合物、

(i i) N-(3-イソプロポキシプロピル)-4-(3-メチル-5-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル) ベンズアミド、

(i i i) 4-(1-(4-アミノスルホニルフェニル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル) ベンズアミド、および

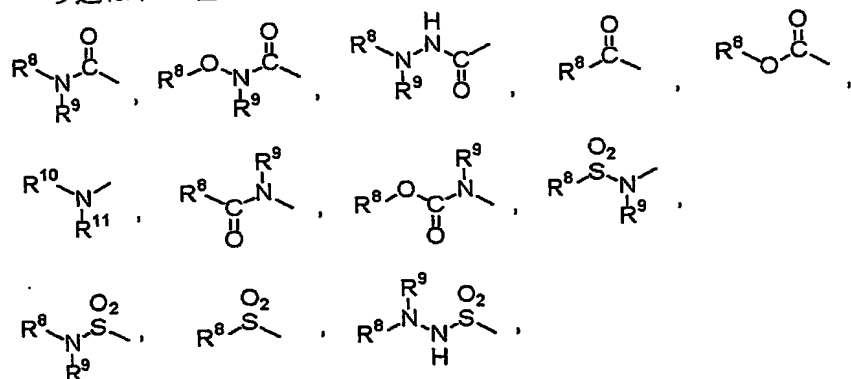
(i v) 4-[5-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-メチルベンゾヒドロキサム酸

を除く。)]

により表される化合物またはその製薬上許容し得る塩。

【0014】

7.  $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  における置換されていてもよいアルキルの置換基が、下式から選ばれる基である前記6に記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩。



$R^{12}$ -O-、 $R^8$ -S-、NEC-、複素環式基、アリール

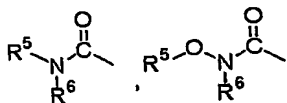
(式中、 $R^8$  および  $R^9$  は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアリールまたはアルコキシカルボニルを示すか、または  $R^8$  および  $R^9$  が一緒になって、そ

れらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルまたはアルコキシカルボニルを示す。 $R^{12}$  は水素、アルキル、ヒドロキシル、アルキルまたは複素環式基を示す。)

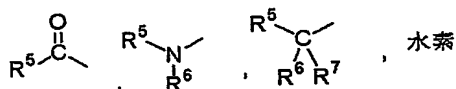
## 【0015】

8. 環Bがベンゼンまたは複素環であり、

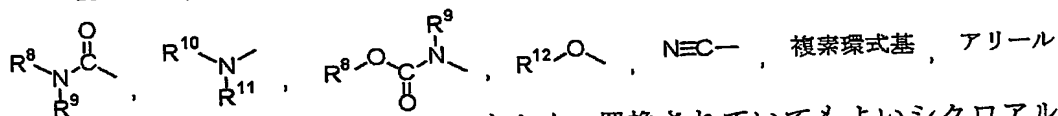
$R^{1a}$  が下式から選ばれる基であり、



$R^3$  が、下式から選ばれる基であり、



$R^5$  が (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、または (4) 置換されていてもよいアリールであり、

$R^6$  が水素またはアルキルであるか、あるいは  $R^5$  および  $R^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^7$  が、水素、アルキルまたはアルコキシカルボニルであり、

$R^8$  および  $R^9$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシルアルキルであるか、あるいは  $R^8$  および  $R^9$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシルアルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルまたはアルコキシカルボニルであり、

$R^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシルアルキルまたは複素環式基であり、

m および n が同一または異なって、それぞれ0または1であり、

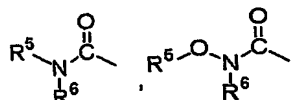
$R^2$  および  $R^4$  が同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルである前記6記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩。

## 【0016】

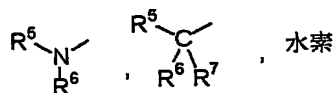
9. 環Aがベンゼン、チオフェンまたはピリジンであり、

環Bが (1) ベンゼンまたは (2) チオフェン、ピリジン、ベンゾチオフェン、2, 3-ジヒドロインドール、2, 3-ジヒドロベンゾフランおよび1, 4-ベンゾジオキサンから選ばれる複素環であり、

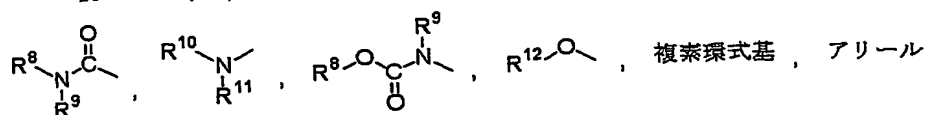
$R^{1a}$  が下式から選ばれる基であり、



$R^3$  が下式から選ばれる基であり、



$R^5$  が (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



(3) アリールと縮合していてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、または (4) 置換されていてもよいアリールであり、

$R^6$  が水素またはアルキルであるか、あるいは  $R^5$  および  $R^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、ヒドロキシアルキルで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^7$  が水素またはアルキルであり、

$R^8$  および  $R^9$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$R^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基であり、

m および n が同一または異なって、それぞれ0または1であり、

$R^2$  および  $R^4$  が同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよいアルキルであり、

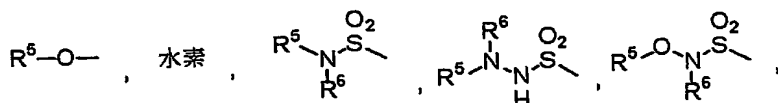
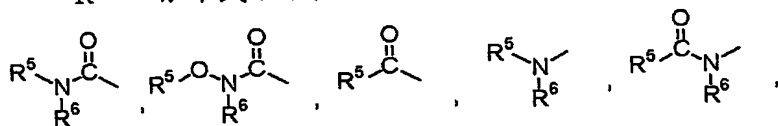
$R^{13}$  は (1) ハロゲン、水酸基、置換されていてもよいアルコキシ、シアノ、カルボキシ、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよいイミノから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、(2) アルケニル、または (3) 複素環式基である前記6記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩。

【0017】

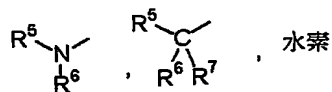
10. 環Aがベンゼンまたはピリジンであり、

環Bが (1) ベンゼン、または (2) チオフェン、ピリジン、ベンゾチオフェンおよび1,4-ベンゾジオキサンから選ばれる複素環であり、

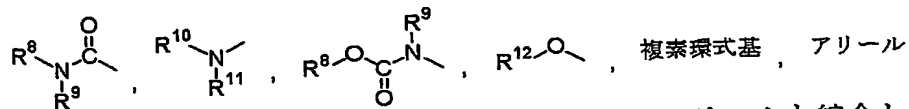
$R^{1a}$  が下式から選ばれる基であり、



$R^3$  が下式から選ばれる基であり、



$R^5$  は (1) 水素、(2) 下式から選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、



または (3) 水酸基で置換されていてもよいアリールと縮合したシクロアルキルであり、

$R^6$  が水素またはアルキルであるか、あるいは  $R^5$  および  $R^6$  が一緒になって、ヒドロキシアルキルで置換されていてもよい複素環を形成してもよく、

$R^7$  が水素またはアルキルであり、

$R^8$ 、および  $R^9$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$R^{10}$  および  $R^{11}$  が同一または異なって、それぞれ水素、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

$R^{12}$  が水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基であり、

m および n が同一または異なって、それぞれ0または1であり、

$R^2$  および  $R^4$  がシアノ、ニトロ、水酸基、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシであ

り、

$R^{13}$  が (1) ハロゲン、水酸基、ハロゲンならびにフェニルから選ばれる基で置換されていてもよいアルコキシ、シアノ、カルボキシ、フェニルで置換されていてもよいアミノおよびアルコキシならびに水酸基で置換されていてもよいイミノから選ばれる基で置換されていてもよいアルキル、(2) アルケニルまたは(3) 4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イルである前記6記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩。

【0018】

11. 前記6～10のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩からなる医薬。

【0019】

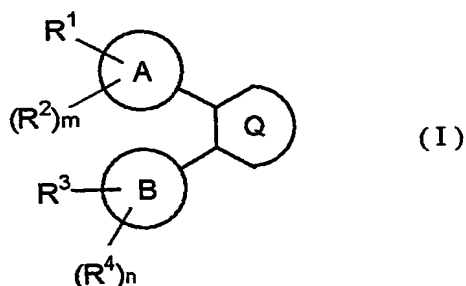
12. 高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬である前記11記載の医薬。

【0020】

13. 頻尿または尿失禁の予防および/または治療剤である前記1～5および前記12のいずれかに記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【0021】

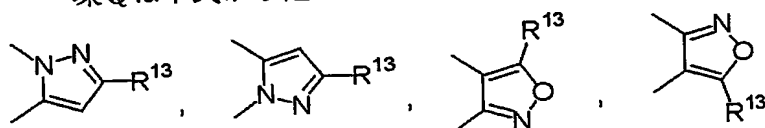
14. 式(I)



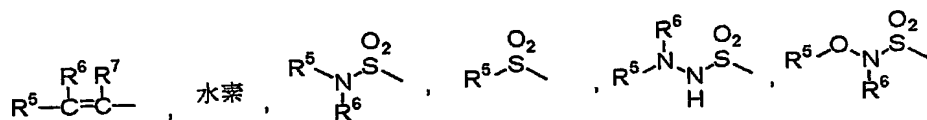
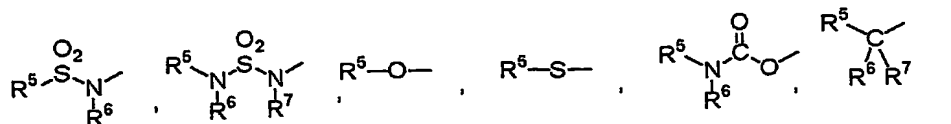
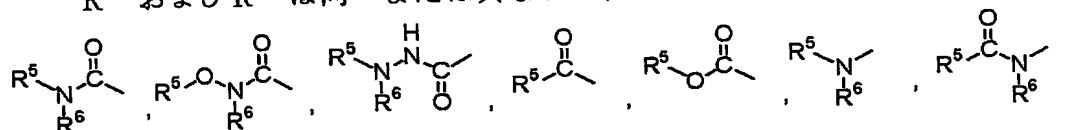
[式中、環Aはベンゼンまたは複素環を示す。

環Bはベンゼン、複素環、シクロアルカンまたはシクロアルケンを示す。

環Qは下式から選ばれる基を示す。



$R^1$  および  $R^3$  は同一または異なって、それぞれ下式から選ばれる基を示す。



$R^5$  および  $R^6$  は同一または異なって、それぞれ (1) 水素、(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) アリールと縮合されていてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、もしくは (5) アルコキシカルボニルを示すか、または (6)  $R^5$  および  $R^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

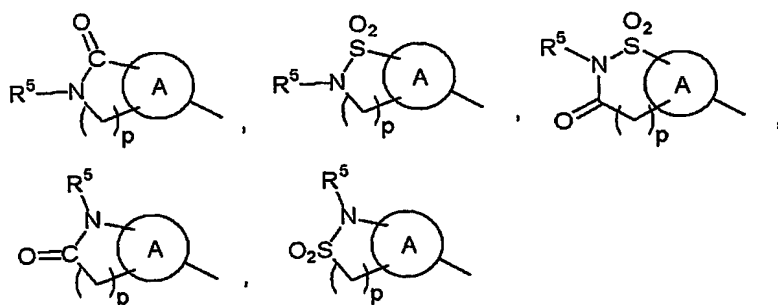
$R^7$  は (1) 水素、(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) アリールと縮合され

ていてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、または(5) アルコシカルボニルを示す。

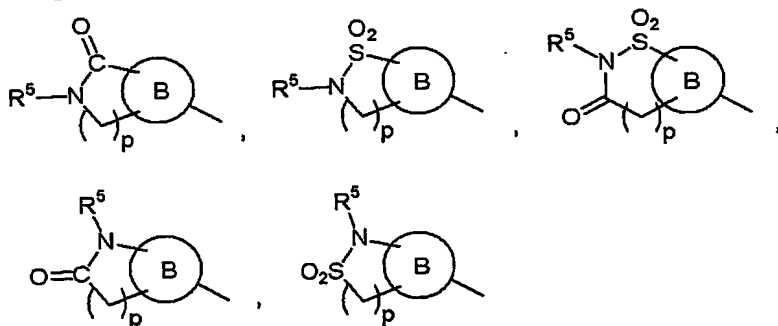
mおよびnは、同一または異なって、それぞれ0、1または2を示す。

$R^2$  および  $R^4$  は同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルを示す。但し、mが2の時、2つの  $R^2$  は同一または異なっているとしてもよく、nが2の時、2つの  $R^4$  は同一または異なっているとしてもよい。

また、 $R^1$  と  $R^2$  がそれぞれ一緒になって、環Aとともに、下式から選ばれる基を形成してもよい。



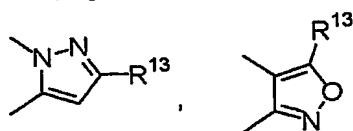
また、 $R^3$  と  $R^4$  がそれぞれ一緒になって、環Bとともに、下式から選ばれる基を形成してもよい。



pは1～3の整数を示す。

$R^{1-3}$  は(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) シアノ、(3) 水素、(4) ハロゲン、(5) 置換されていてもよいアミノ、(6) アルケニル、(7) 置換されていてもよいカルバモイル、(8) アルコシカルボニル、(9) カルボキシまたは(10) 複素環式基を示す。

(ただし、環Aはベンゼン環であり、  
環Bはベンゼン環、ピリジンまたはシクロアルカンであり、  
環Qは、



(式中、 $R^{1-3}$  はハロゲン、アルキルまたはハロアルキルである。) であり、

$R^1$  がスルファモイルまたはアルキルスルホニルであり、

$R^3$  は水素、アルキルまたはアルコキシであり、

mが1であって  $R^2$  がハロゲンであるか、またはmが0であり、

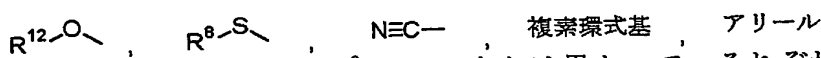
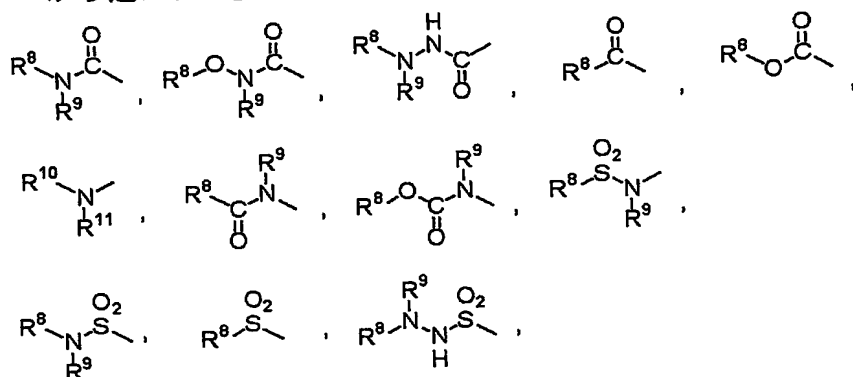
nが1であって  $R^4$  がハロゲン、アルコキシまたはアルキルであるか、またはnが0である化合物を除く。)]

により表される化合物またはその製薬上許容し得る塩。

【0022】

15.  $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  における置換されていてもよいアルキルの置換基が、下式

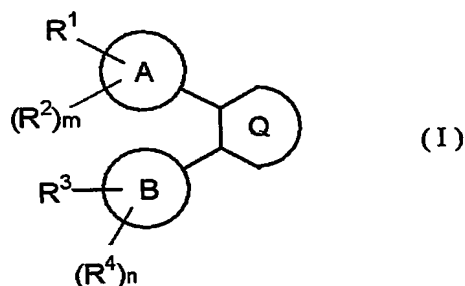
から選ばれる基である前記14に記載の化合物またはその製薬上許容し得る塩。



〔式中、 $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシカルボニルを示すか、または  $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。 $\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{11}$  は、同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルまたはアルコキシカルボニルを示す。 $\text{R}^{12}$  は水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基を示す。〕

【0023】

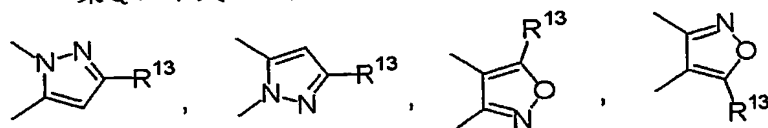
16. 式(I)



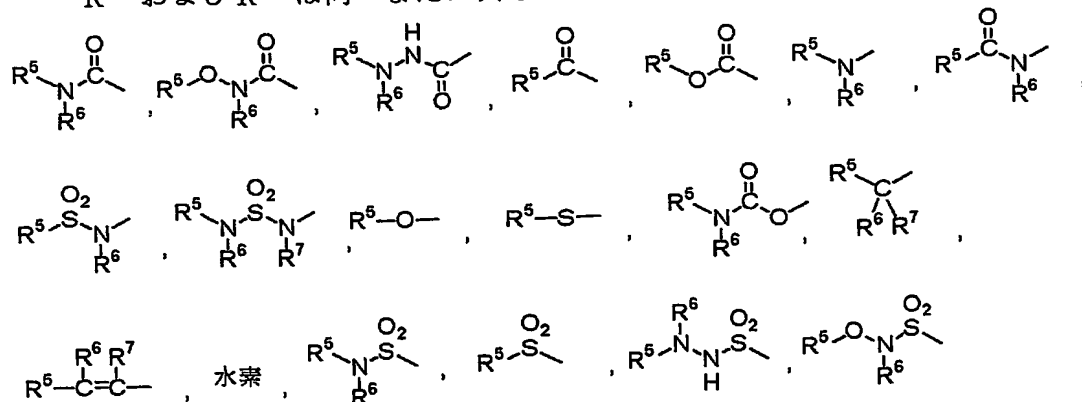
〔式中、環Aはベンゼン環または複素環を示す。

環Bはベンゼン環、複素環、シクロアルカンまたはシクロアルケンを示す。

環Qは下式から選ばれる基を示す。



$\text{R}^1$  および  $\text{R}^3$  は同一または異なって、それぞれ下式から選ばれる基を示す。



$\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は同一または異なって、それぞれ (1) 水素、(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) アリールと縮合されていてもよく、置換されていてもよいシクロア



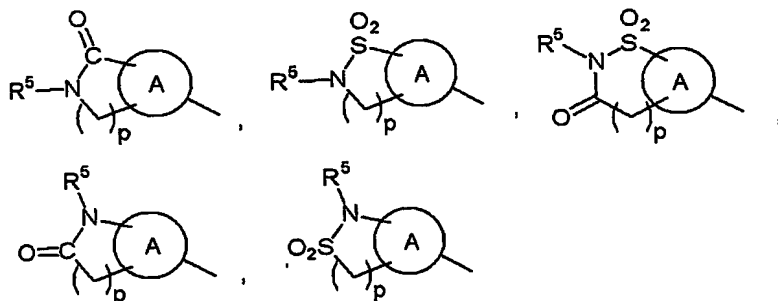
ルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、もしくは(5) アルコキシカルボニルを示すか、または(6)  $R^5$  および  $R^6$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

$R^7$  は(1) 水素、(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) アリールと縮合されていてもよく、置換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアリール、または(5) アルコキシカルボニルを示す。

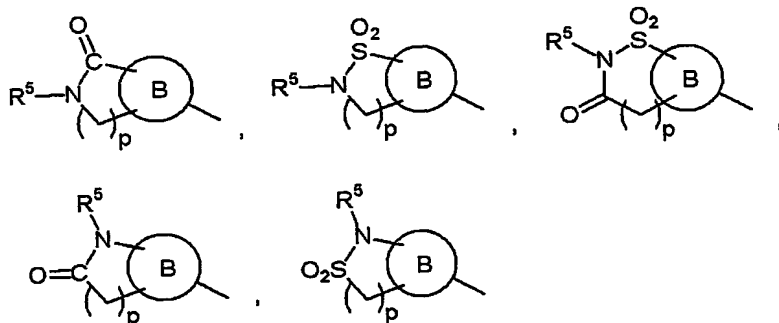
$m$  および  $n$  は、同一または異なって、それぞれ0、1または2を示す。

$R^2$  および  $R^4$  は同一または異なって、それぞれシアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルを示す。但し、 $m$  が2の時、2つの  $R^2$  は同一または異なってもよく、 $n$  が2の時、2つの  $R^4$  は同一または異なってもよい。

また、 $R^1$  と  $R^2$  がそれぞれ一緒になって、環Aとともに、下式から選ばれる基を形成してもよい。



また、 $R^3$  と  $R^4$  がそれぞれ一緒になって、環Bとともに、下式から選ばれる基を形成してもよい。



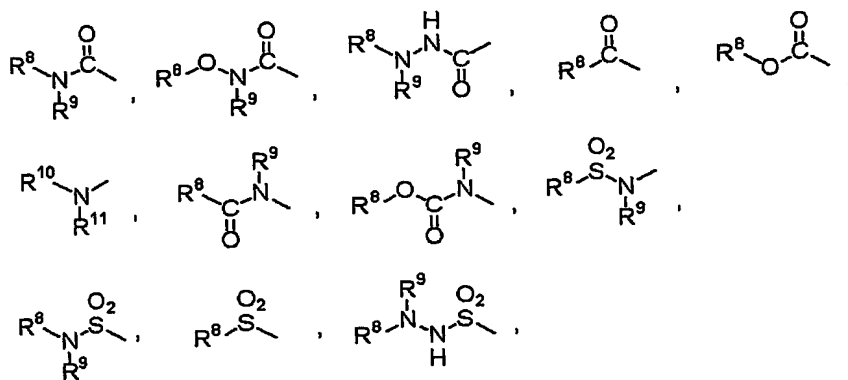
$p$  は1～3の整数を示す。

$R^{1,3}$  は(1) 置換されていてもよいアルキル、(2) シアノ、(3) 水素、(4) ハロゲン、(5) 置換されていてもよいアミノ、(6) アルケニル、(7) 置換されていてもよいカルバモイル、(8) アルコキシカルボニル、(9) カルボキシまたは(10) 複素環式基を示す。]

により表される化合物またはその製薬上許容し得る塩を有効成分として含有する高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

#### 【0024】

17.  $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  における置換されていてもよいアルキルの置換基が、下式から選ばれる基である前記16に記載の高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。



$\text{R}^{12}-\text{O}-$      $\text{R}^8-\text{S}-$      $\text{NEC}-$     複素環式基    アリール

[式中、 $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシカルボニルを示すか、または  $\text{R}^8$  および  $\text{R}^9$  が一緒になって、それらが結合している原子とともに、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。 $\text{R}^{10}$  および  $\text{R}^{11}$  は、同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、アルカノイル、アルキルスルホニルまたはアルコキシカルボニルを示す。 $\text{R}^{12}$  は水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは複素環式基を示す。]

#### 【0025】

以下、本明細書における各記号で表される基について説明する。

「アルキル」および「アルキルスルホニル」におけるアルキルとしては、例えば  $\text{C}_1 - 6$ 、好ましくは  $\text{C}_1 - 4$  の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1-メチルエチル、ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

#### 【0026】

「ヒドロキシアルキル」としては、例えば  $\text{C}_1 - 6$ 、好ましくは  $\text{C}_1 - 4$  の直鎖または分枝鎖状のアルキルにヒドロキシが置換したものがあげられ、具体的には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられる。

#### 【0027】

「アルコキシ」および「アルコキシカルボニル」におけるアルコキシとしては、例えば  $\text{C}_1 - 6$ 、好ましくは  $\text{C}_1 - 4$  の直鎖または分枝鎖状のアルコキシがあげられ、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられる。

#### 【0028】

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

#### 【0029】

「アルカノイル」としては、例えば  $\text{C}_1 - 6$ 、好ましくは  $\text{C}_1 - 4$  の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルがあげられ、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどがあげられる。

#### 【0030】

「ハロアルコキシ」としては、例えば  $\text{C}_1 - 6$ 、好ましくは  $\text{C}_1 - 4$  のアルコキシにハロゲンが置換したものがあげられ、具体的にはクロロメトキシ、ジクロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、3-クロロプロポキシ、3-フルオロプロポキシ、4-クロロブトキシ、4-フルオロブトキシなどがあげられる。

#### 【0031】

「アルケニル」としては、例えば  $\text{C}_2 - 6$ 、好ましくは  $\text{C}_2 - 4$  の直鎖または分枝鎖状のアルケニルがあげられ、具体的にはビニル、アリル、1-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどがあげられる。

## 【0032】

「アリール」としては、例えばC<sub>6</sub>-14、好ましくはC<sub>6</sub>-10の単環式、二環式または三環式のアリールがあげられ、具体的には、フェニル、ナフチル、フェナントリル、アンズリルなどがあげられ、特にフェニル、ナフチルが好ましい。

## 【0033】

「アラルキル」としては、例えばC<sub>1</sub>-6、好ましくはC<sub>1</sub>-4の直鎖または分枝鎖状のアルキルにアリールが置換したものであって、具体的には、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピルなどがあげられる。

## 【0034】

「シクロアルキル」としては、C<sub>3</sub>-8、好ましくはC<sub>3</sub>-6のシクロアルキルがあげられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。「アリールと縮合したシクロアルキル」とは、C<sub>3</sub>-8、好ましくはC<sub>3</sub>-6のシクロアルキルがアリール（好ましくはフェニル）と縮合したシクロアルキルがあげられ、具体的にはインダニル、テトラリニルなどがあげられる。当該「シクロアルキル」および「アリールと縮合したシクロアルキル」は置換されていてもよく、置換基としては水酸基、ハロゲン、C<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-4アルコキシなどがあげられ、好ましくは水酸基があげられる。置換されたアリール縮合シクロアルキルの具体例としては、2-ヒドロキシインダン-1-イルなどがあげられる。

## 【0035】

「複素環式基」としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1~4個のヘテロ原子を含有する、全体として5~10員の一部または全部が飽和していてもよい単環式または二環式の複素環式基があげられる。

## 【0036】

単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1~4個の異項原子を含む、全体として5~7員の一部または全部が飽和していてもよい複素環式基が好ましい例としてあげられる。当該単環式複素環式基としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1~4個の異項原子を含む、全体として5~7員の一部または全部が飽和していてもよい複素環式基が好ましい例として挙げられ、具体例としては、オキサゾリル、ピロリジニル、ピロリルピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリル等があげられる。

## 【0037】

二環式複素環式基としては、上記単環式複素環式基が同一または異なって2個縮合した二環式複素環式基、あるいは上記単環式複素環式基とベンゼン環とが縮合した二環式複素環式基が好ましい例としてあげられる。当該二環式複素環式基としては、上記単環式複素環式基が同一または異なって2個縮合した二環式複素環式基、あるいは上記単環式複素環式基とベンゼン環とが縮合した二環式複素環式基が好ましい例として挙げられ、具体例としてはジヒドロインドリル、テトラヒドロキノリル等が挙げられる。

## 【0038】

環Aおよび環Bにおける「複素環」としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1~4個のヘテロ原子を含有する、全体として5~10員の一部または全部が飽和していてもよい単環式または二環式の複素環があげられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、2,3-ジヒドロインドール、2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン、1,4-ベンゾジオキサン、キノリン、1,5-ベンゾジオキセピンがあげられる。

## 【0039】

環Bにおける「シクロアルカン」としては、例えばC<sub>3</sub>-8、好ましくはC<sub>3</sub>-6のシクロアルカンがあげられ、具体的には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどがあげられる。

## 【0040】

環Bにおける「シクロアルケン」としては、例えばC<sub>3</sub>-8、好ましくはC<sub>3</sub>-6のシクロアルケンがあげられ、具体的には、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセンなどがあげられる。

#### 【0041】

「R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が一緒になって、それらが結合している原子とともに形成する複素環」ならびに「R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> が一緒になって、それらが結合している原子とともに形成する複素環」としては、ヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、硫黄原子など）を1個ないし2個含有していてもよい、飽和された5～8員の単環式の複素環があげられ、具体的には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペリジンなどがあげられる。

#### 【0042】

当該複素環は置換されていてもよく、置換基としては、(1) (i) ハロゲン、(i i) 水酸基、(i i i) ハロアルコキシ、(i v) ハロゲン、アルキル、フェニル等により置換されていてもよいアルコキシ、(v) アルキル等により置換されていてもよいカルバモイル、(v i) シアノ、(v i i) アルコキシカルボニル、(v i i i) カルボキシ、(i x) アルキル、フェニル等により置換されていてもよいアミノ、および(x) アルコキシ、水酸基等により置換されていてもよいイミノ、から選ばれる基により置換されていてもよいアルキル、(2) シアノ、(3) ハロゲン、(4) アルキル、アルカノイル、シクロアルキル等により置換されていてもよいアミノ、(5) アルケニル、(6) アルコキシ、水酸基等により置換されていてもよいイミノ、(7) アルキル、アラルキル等により置換されていてもよいカルバモイル、(8) アルコキシカルボニル、または(9) 複素環式基などがあげられる。

#### 【0043】

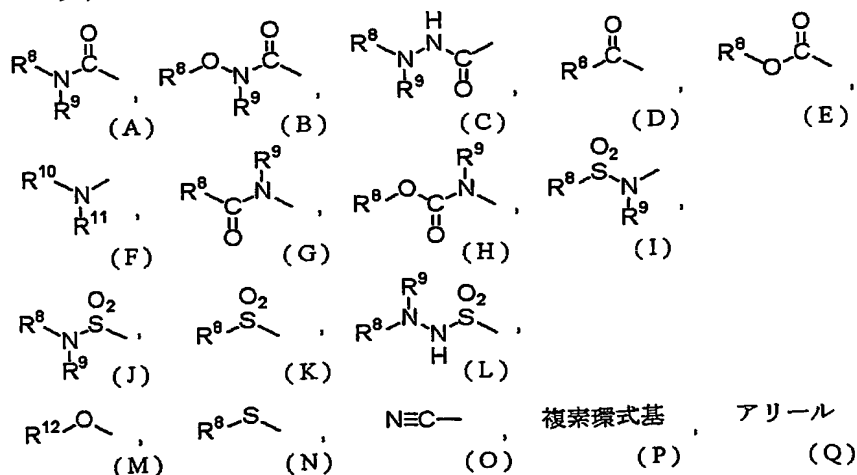
当該置換された複素環のうち、好ましい置換基としては、ヒドロキシで置換されたアルキル、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個有していてもよい5ないし6員の単環式複素環式基であり、特にヒドロキシメチル、ピリミジルが好ましい。

#### 【0044】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> における置換アリールの置換基としては、ヒドロキシで置換されたアルキルが好ましく、具体例としては、2-ヒドロキシメチルフェニルがあげられる。

#### 【0045】

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> における置換アルキルの置換基としては、下式から選ばれる基があげられる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

このうち、(A)、(F)、(H)、(M)、(O)、(P) および (Q) が好ましく、(A)、(F)、(H)、(M)、(P) および (Q) が特に好ましい。

#### 【0046】

$R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  における置換アルキルの置換基である複素環式基としては、ピリジル、ピラゾリルが好ましい。 $R^{12}$  における複素環式基としてはピリミジルが好ましい。 $R^{13}$  における複素環式基としては 4, 5-ジヒドロオキサゾールが好ましい。

【0047】

$R^2$  および  $R^4$  における置換アルキルの置換基としては、水酸基、アルコキシなどがあげられ、当該置換アルキルの具体例としては、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシメチルなどがあげられる。

【0048】

$R^{13}$  における置換アルキルの置換基としては、(1) ハロゲン、(2) 水酸基、(3) ハロアルコキシ、(4) ハロゲン、アルコキシ、フェニル等により置換されていてもよいアルコキシ、(5) アルキル等により置換されていてもよいカルバモイル、(6) シアノ、(7) アルコキシカルボニル、(8) カルボキシ、(9) アルキル、フェニル等により置換されていてもよいアミノ、または(10) アルコキシ、水酸基等により置換されていてもよいイミノなどがあげられる。このうち、好ましくは、(1) ハロゲン、(2) 水酸基、(4) ハロゲン、アルコキシ、フェニル等により置換されていてもよいアルコキシ、(6) シアノ、(8) カルボキシ、(9) アルキル、フェニル等により置換されていてもよいアミノ、(10) アルコキシ、水酸基等により置換されていてもよいイミノがあげられる。

【0049】

$R^{13}$  における置換アミノの置換基としては、アルキル、フェニルなどがあげられる。

【0050】

$R^{13}$  における置換カルバモイルの置換基としては、アルキルなどがあげられる。

【0051】

本発明化合物の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシ等の酸性基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、トリエチルアミン塩等の有機塩基塩、リジン塩等のアミノ酸塩等）も挙げられる。

本発明化合物またはその薬理的に許容しうる塩には、その分子内塩、その水和物等の溶媒和物のいずれもが含まれる。

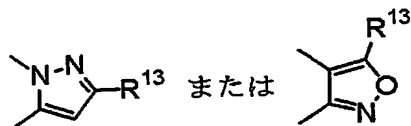
【0052】

本発明化合物 (I) に不斉炭素を有する場合は光学異性体が存在するが、本発明化合物 (I) は、それらいずれの異性体およびそれらの混合物をも包含する。さらに、本発明化合物 (I) に二重結合あるいはシクロアルカンジイルを有する場合は、シス体、トランス体が存在し、本発明化合物 (I) にカルボニルなどの不飽和結合を有する場合は互変異性体として存在し、本発明化合物 (I) は、それらいずれの異性体およびそれらの混合物をも包含する。

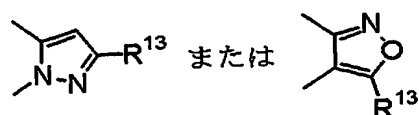
【0053】

本発明化合物 (I) は、以下の方法により製造することができる。

なお、特に言及しない限り、環 Q におけるピラゾールまたはイソキサゾールとして、



を用いて以下の方法を説明するが、対応する原料を用いることにより、

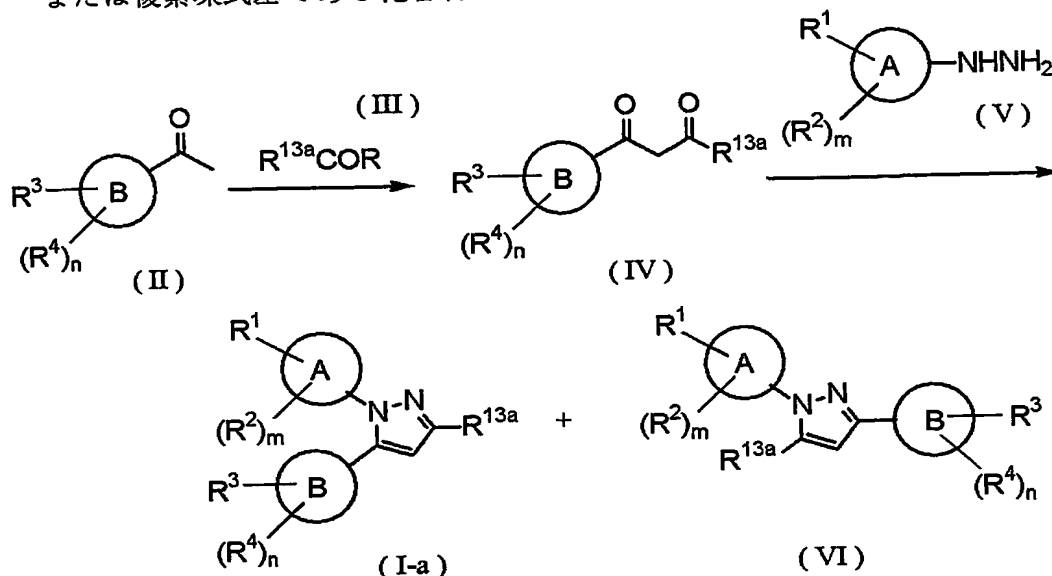


の化合物も同様に製造することができる。

また、 $R^1$  に関する反応は、 $R^3$  についても同様に行うことができる。

【0054】

方法1：環Qがピラゾールであり、 $R^{1,3}$  が置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたは複素環式基である化合物は、以下の方法により製造することができる。



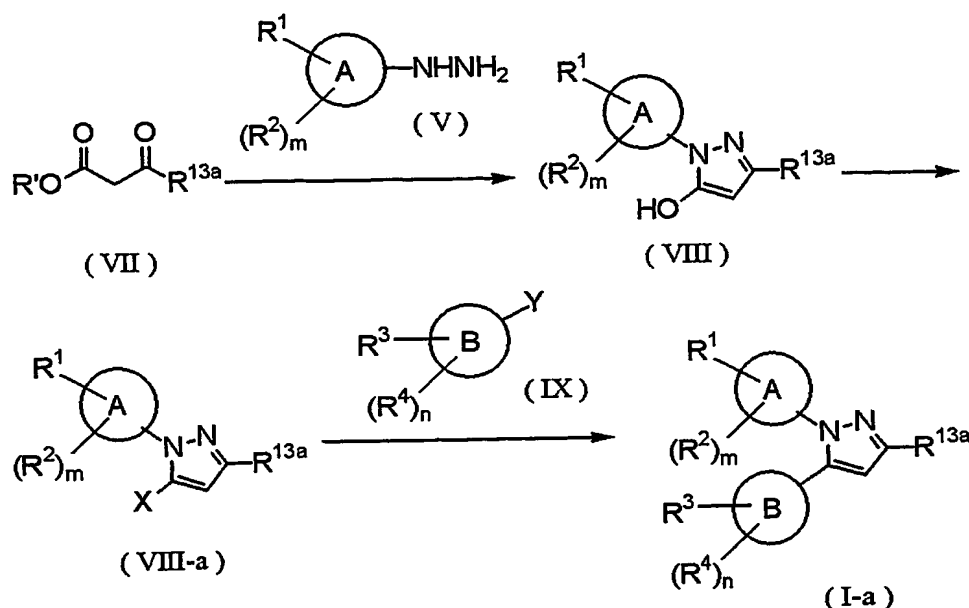
(式中、 $R^{1,3,a}$  は置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたは複素環式基を示し、 $R$  はメトキシ、エトキシなどのアルコキシまたはイミダゾールを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (II) と化合物 (III) との反応は、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.)、72 巻、2948～2952 頁、1950 年の方法に準じて、塩基 (ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウムなど) の存在下で行うことができる。

化合物 (IV) と化合物 (V) またはその塩 (塩酸塩など) とを溶媒 (メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、水またはそれらの混合物など) 中、室温から溶媒の還流温度で、1～24 時間反応させることにより、化合物 (I-a) および化合物 (VI) の混合物が得られる。得られた反応混合物を再結晶またはクロマトグラフィーに付すことによって、化合物 (I-a) を単離することができる。

【0055】

方法2：化合物 (I-a) は、以下の方法によっても製造することができる。



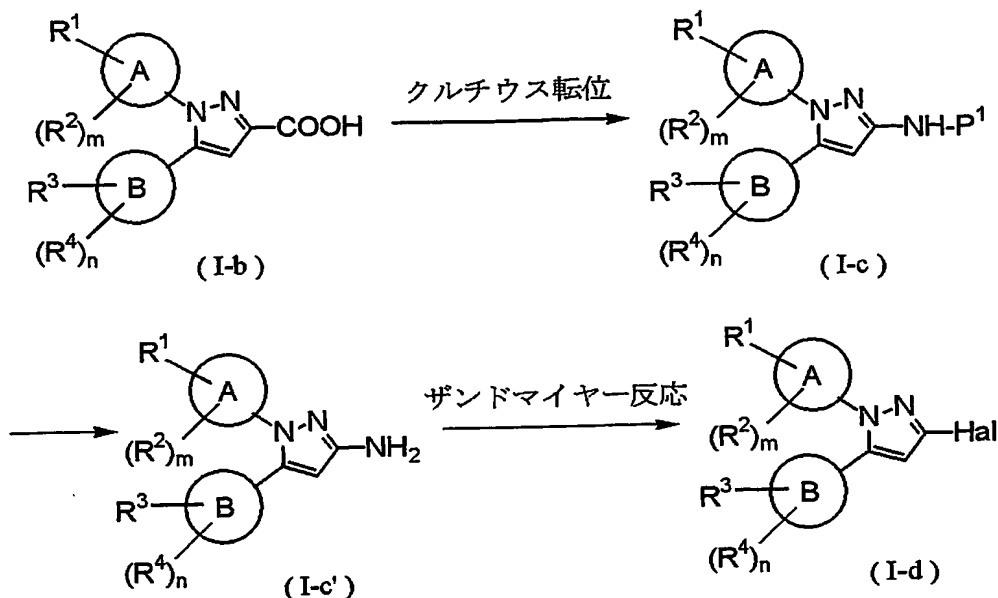
(式中、 $R'$  はメチル、エチルなどの  $C_1 - 4$  アルキルを示し、 $X$  はハロゲンまたは置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ (好ましくはトリフルオロメタンスルホニルオキシ) などの脱離基を示し、 $Y$  は  $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^a)_2$  または  $-Sn(R^a)_3$  を示し、 $R^a$  はアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (VII) と化合物 (V) との反応は、方法 1 における化合物 (IV) と化合物 (V) との反応と同様に行うことができる。

化合物 (VIII) を常法によりハロゲン化剤 (オキシ塩化リン、オキシ臭化リンなど) またはスルホニル化剤 (無水トリフルオロメタンスルホン酸など) を用いて化合物 (VIII-a) とした後、化合物 (IX) をパラジウム触媒の存在下で反応させることにより化合物 (I-a) を製造することができる。パラジウム触媒としては、例えばテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド、パラジウム (II) アセテート等の 0 価または 2 価のパラジウム触媒を用いることができる。 $Y$  が  $-B(OH)_2$  または  $-B(OR)_2$  である化合物 (IX) を用いて反応する場合は、塩基を存在させるのが好ましい。塩基としては、例えば炭酸アルカリ金属、水酸化アルカリ金属、リン酸アルカリ金属、フッ化アルカリ金属等の無機塩基や、トリエチルアミン等の有機塩基などを用いることができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればいかなるものでもよく、例えばジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、トルエン、ベンゼンまたはこれらの混合物があげられる。本反応の反応温度は、通常  $60 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $80 \sim 120^\circ\text{C}$  であり、反応時間は、通常  $1 \sim 24$  時間である。

#### 【0056】

方法 3: 環 Q がピラゾールであり、 $R^{13}$  がアミノ、ハロゲンである化合物は、以下の方法により製造することができる。



(式中、P<sup>1</sup> はtert-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルなどを示し、各記号は前記と同義である。)

化合物(I-b)を溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサンなど)中、アルコール(tert-ブタノール、ベンジルアルコールなど)および塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下、アジ化剤(ジフェニルリン酸アジドなど)と-20~150℃で30分から10時間反応させることにより、化合物(I-c)を製造することができる。なお、本反応におけるアジ化反応では、活性化剤(クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソプロピル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸フェニルなど)とアジ化ナトリウムを用いることもできる。

化合物(I-c)を常法により酸(塩酸、トリフルオロ酢酸など)で処理するか、または接触還元が付すことにより、化合物(I-c')が得られる。

化合物(I-c')を溶媒(水、酢酸、塩酸、臭化水素酸、硝酸、希硫酸またはそれらの混合物)中、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸、有機亜硝酸エステル(例えば、亜硝酸イソペンチル)などを用いてジアゾ化した後、求核試薬(ホウフッ化水素酸、塩酸-塩化第一銅、臭化水素酸-臭化第一銅、ヨウ素、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムなど)と反応させることにより、化合物(I-d)を製造することができる。反応温度は、通常-20~100℃であり、反応時間は、通常10分から10時間である。

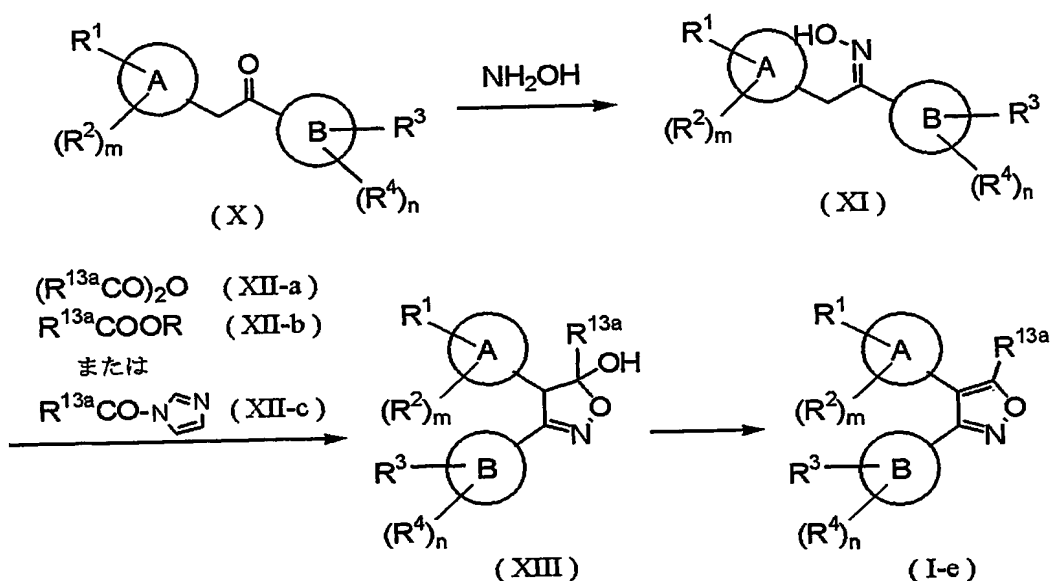
#### 【0057】

方法4: 環Qがピラゾールであり、R<sup>1-3</sup>がカルバモイル、シアノ、イミノである化合物は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.) 40巻、1347~1365頁(1997年)、および特表平9-506350号公報に記載の方法に準じて製造することができる。

#### 【0058】

方法5: 環Qがイソキサゾールであり、R<sup>1-3</sup>が置換されていてもよいアルキル、アルケニルまたは複素環式基である化合物(I-e)は、以下の方法により製造することができる。





(式中、各記号は前記と同義である。)

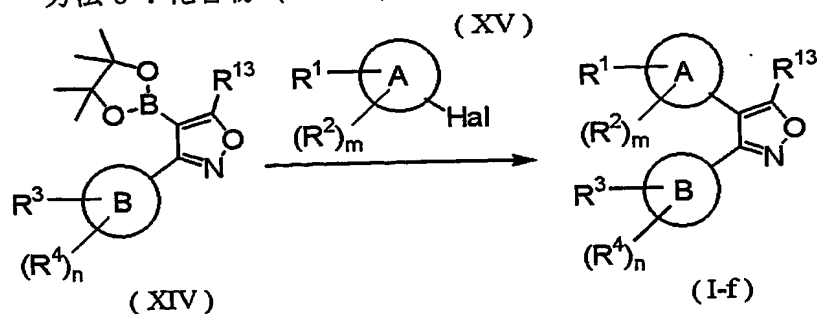
化合物 (XI) は、化合物 (X) をヒドロキシルアミンまたはその塩 (塩酸塩など) と溶媒 (水; メタノール、エタノールまたはそれらの混合物など) 中で行うことができる。本反応の反応温度は、通常 0℃ から溶媒の還流温度、好ましくは室温から 50℃ であり、反応時間は通常 1~24 時間である。なお、ヒドロキシルアミンの塩を用いる場合、アルカリ (炭酸水素ナトリウムなど) の存在下で行うことが好ましい。

化合物 (XI) を溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなど) 中、塩基 (n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなど) の存在下で、化合物 (XII-a)、化合物 (XII-b) または化合物 (XII-c) と反応させることにより、化合物 (XIII) が得られる。本反応の反応温度は、通常 -78℃ から氷冷下であり、反応時間は、通常 1~24 時間である。

化合物 (XIII) を溶媒 (メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルムなど) 中、酸 (塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸など) と処理することにより化合物 (I-e) が得られる。本反応の反応温度は通常 0℃ から溶媒の還流温度であり、反応時間は通常 1~24 時間である。

#### 【0059】

方法 6: 化合物 (I-f) は、以下の方法により製造することもできる。

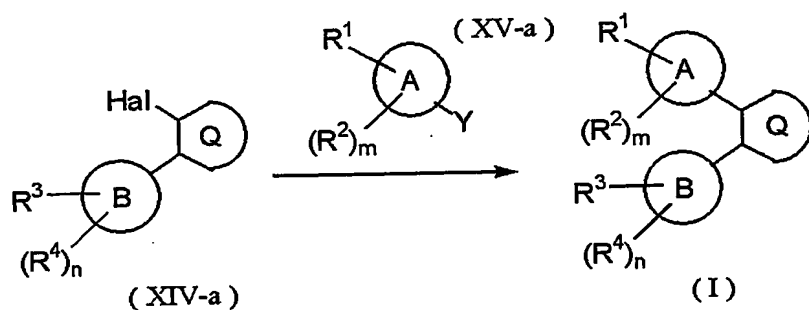


(式中、各記号は前記と同義である。)

ケミカル・コミュニケーションズ (Chem. Commun.)、2001 年、1558~59 頁に記載の方法に準じて製造できる化合物 (XIV) と化合物 (XV) とを、方法 2 における化合物 (VII-a) と化合物 (IX) との反応と同様に行うことにより、化合物 (I-f) を製造することができる。

#### 【0060】

方法 7: 化合物 (I) は、以下の方法により製造することができる。

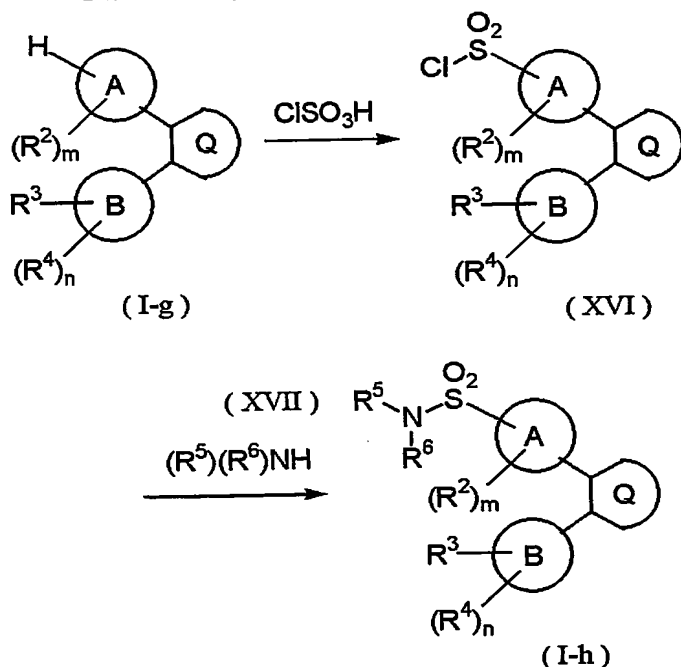


(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (XIV-a) と化合物 (XV-a) との反応は、化合物 (VII-a) と化合物 (IX) との反応と同様に行うことができる。

【0061】

方法 8:  $R^1$  が  $-\text{SO}_2\text{N}(R^5)(R^6)$  である化合物は、以下の方法により製造することができる。



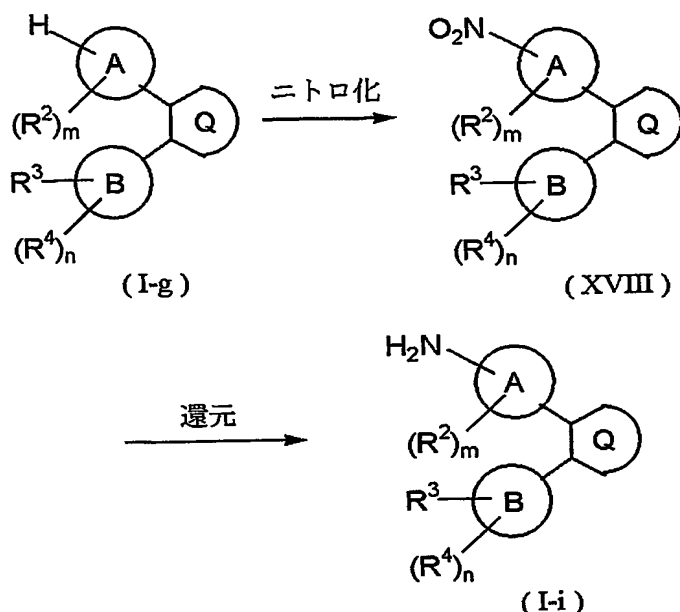
(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I-g) を溶媒 (クロロホルム、塩化メチレンなど) 中、クロロ硫酸と氷冷下～溶媒の還流温度、好ましくは室温にて、1～48 時間処理することにより、化合物 (XVI) が得られる。

化合物 (XVI) と化合物 (XVII) とを、必要に応じて塩基 (トリエチルアミンなど) の存在下、または過剰量の化合物 (XVII) を用いて、氷冷下から室温で 1～24 時間反応させることにより化合物 (I-h) が得られる。

【0062】

方法 9:  $R^1$  が  $-\text{NH}_2$  である化合物は、方法 6、7 または以下の方法により製造することができる。



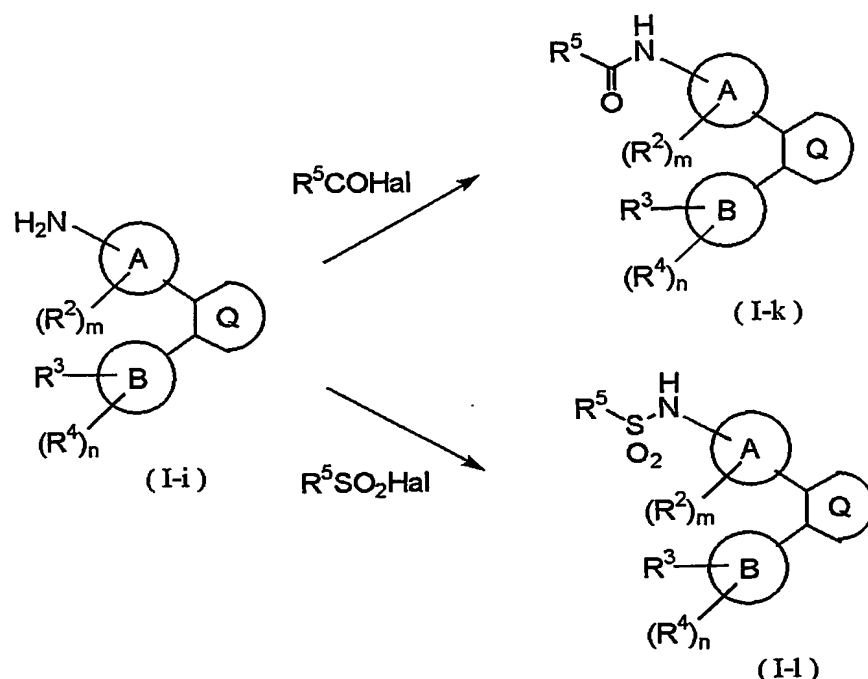
(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I-g) を溶媒 (酢酸、無水酢酸、濃硫酸、クロロホルム、ジクロロメタン、二硫化炭素、ジクロロエタン、またはそれらの混合物など) 中または無溶媒で、硝酸、混酸、硝酸アセチルなどと処理することにより化合物 (XVIII) を製造することができる。本反応の反応温度は、通常  $-20 \sim 100^\circ\text{C}$  であり、反応時間は、通常 30 分から 12 時間である。

化合物 (XVIII) を、溶媒 (例えば、水、メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、酢酸、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合物) 中、還元することにより化合物 (I-i) を製造することができる。還元反応としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を用いるか、金属 (鉄、亜鉛、スズ等) による還元、遷移金属 (パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル、ロジウム、ルテニウム等) を用いた接触還元などによっても行うことができる。なお、接触還元を行う場合、水素源としてギ酸、ギ酸アンモニウム、1,4-シクロヘキサジエン等を使用することもできる。反応温度は、通常  $-20 \sim 150^\circ\text{C}$  であり、反応時間は、通常 30 分から 48 時間である。

#### 【0063】

方法 10:  $R^1$  が  $-\text{NHCOR}^5$  または  $-\text{NH}_2\text{SO}_2\text{R}^5$  である化合物は、方法 6、7 または以下の方法により製造することができる。

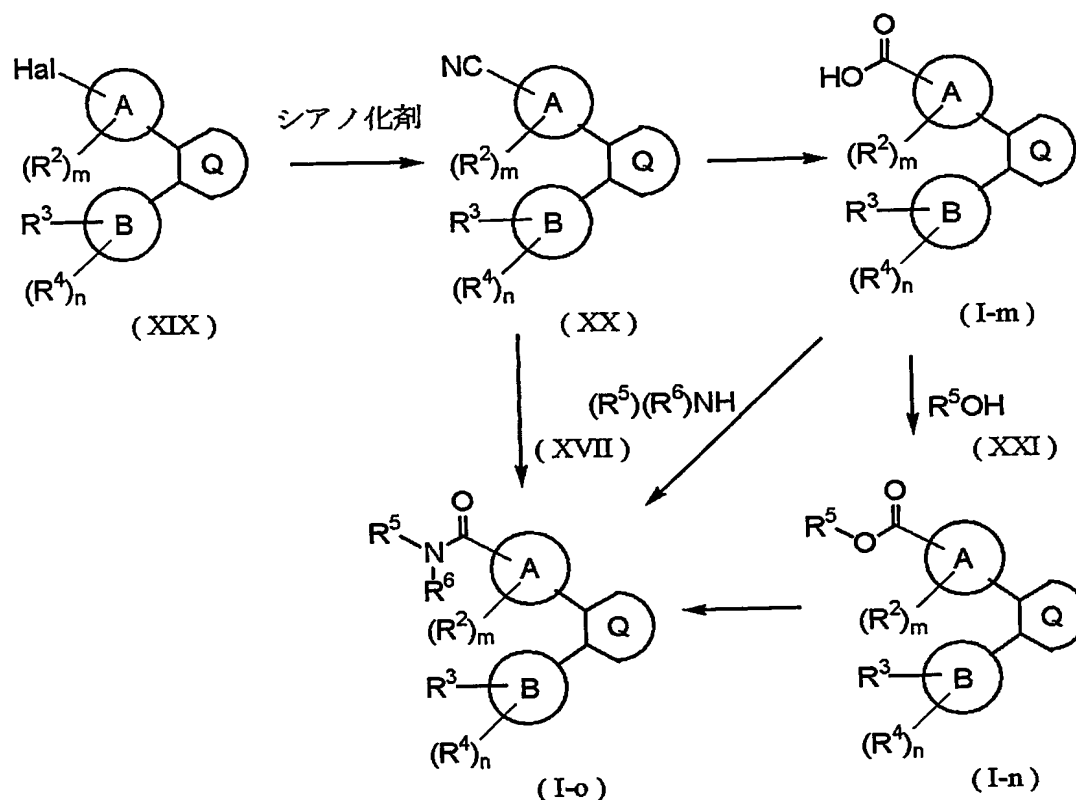


(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I-i) のN-アシル化反応およびN-スルホニル化反応は、溶媒中、塩基の存在下で行うことができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水またはそれらの混合物などがあげられる。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンがあげられる。本反応は、通常-80~150℃であり、反応時間は、通常30分から48時間である。

#### 【0064】

方法11:  $\text{R}^1$  が  $-\text{COOR}^5$  または  $-\text{CONH}_2$  である化合物は、以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (XIX) を溶媒 (アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはその混合物など) 中、シアノ化剤 (シアン化ナトリウム、シアン化第一銅など) と室温から 100℃ で 1 から 24 時間反応させることにより化合物 (XX) を得ることができる。また、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム触媒などを用い青酸亜鉛、シアン化カリウムなどのシアノ化剤を用いることによっても化合物 (XIX) を得ることができる。

化合物 (XX) を溶媒 (水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコールまたはそれらの混合物など) 中、酸 (塩酸、硫酸など) またはアルカリ (水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど) で加水分解することにより、化合物 (I-m) を得ることができる。本反応の反応温度は通常、-20 ~ 150℃ であり、反応時間は通常、30 分 ~ 48 時間である。また、化合物 (I-m) は方法 6、7 により製造することもできる。

化合物 (I-o)、化合物 (I-n) は次のいずれかの方法により製造することができる。

(1) 化合物 (I-m) をハロゲン化剤 (塩化チオニルなど) と処理して酸ハライドに変換した後、化合物 (XVII) または化合物 (XXI) と塩基 (炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど) の存在下、-20℃ から室温で 30 分から 24 時間反応させることにより化合物 (I-o) または化合物 (I-n) が得られる。なお、化合物 (XX) を溶媒 (水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコールまたはそれらの混合物など) 中、アルカリ (水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど) で加水分解することにより、化合物 (I-o) における R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が水素の化合物を得ることができる。

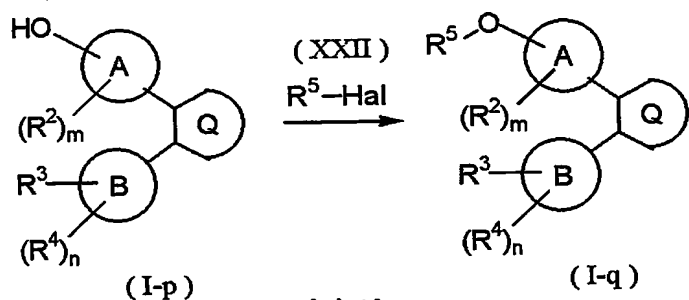
(2) 化合物 (I-m) を必要に応じて溶媒 (ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど) 中、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、シアノリン酸ジエチルなど) の存在下で化合物 (XVII) または化合物 (XXI) と縮

合させることにより化合物 (I-o) または化合物 (I-n) が得られる。反応温度は通常 0℃ から 100℃ であり、反応時間は通常 30 分から 24 時間である。なお、縮合剤を用いる反応においては、必要に応じて 1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミドなどの存在下で行うこともできる。

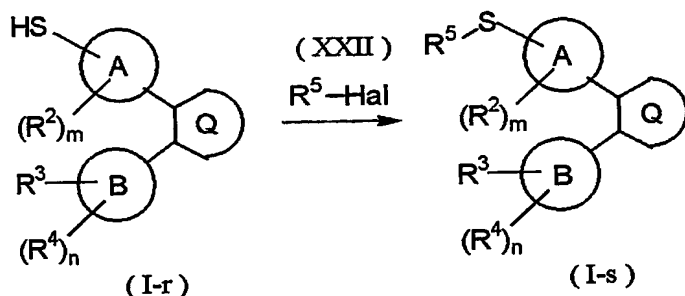
(3) 化合物 (I-m) を炭酸エステル (クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなどとの混合酸無水物) に変換した後、適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、トルエン、ニトロベンゼンあるいはこれらの混合溶媒など) 中、塩基 (トリエチルアミン、ピリジンなど) の存在下、室温から溶媒の還流温度で 1 から 24 時間、化合物 (XVII) または化合物 (XI) と縮合させることにより化合物 (I-o) または化合物 (I-n) が得られる。

#### 【0065】

方法 12:  $R^1$  が  $-O-R^5$  である化合物は、以下の方法により製造することができる。



または

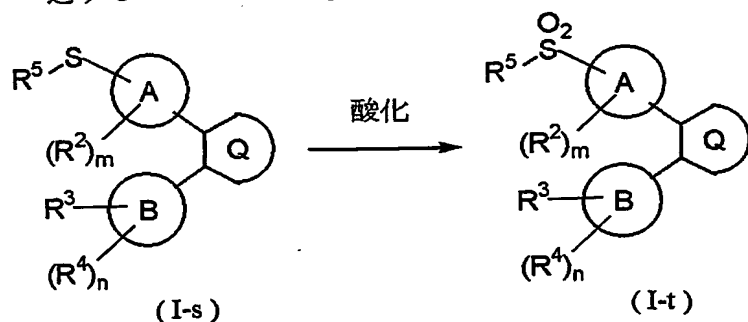


(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I-p) または化合物 (I-r) を適当な溶媒 (水、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフランまたはそれらの混合溶媒など) 中、塩基 (水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなど) の存在下、化合物 (XXII) と 20℃ から溶媒の還流温度で 1 から 24 時間反応させることにより化合物 (I-q) または化合物 (I-s) を得ることができる。

#### 【0066】

方法 13:  $R^1$  が  $-SO_2-R^5$  である化合物は、方法 6、7 または以下の方法により製造することができる。



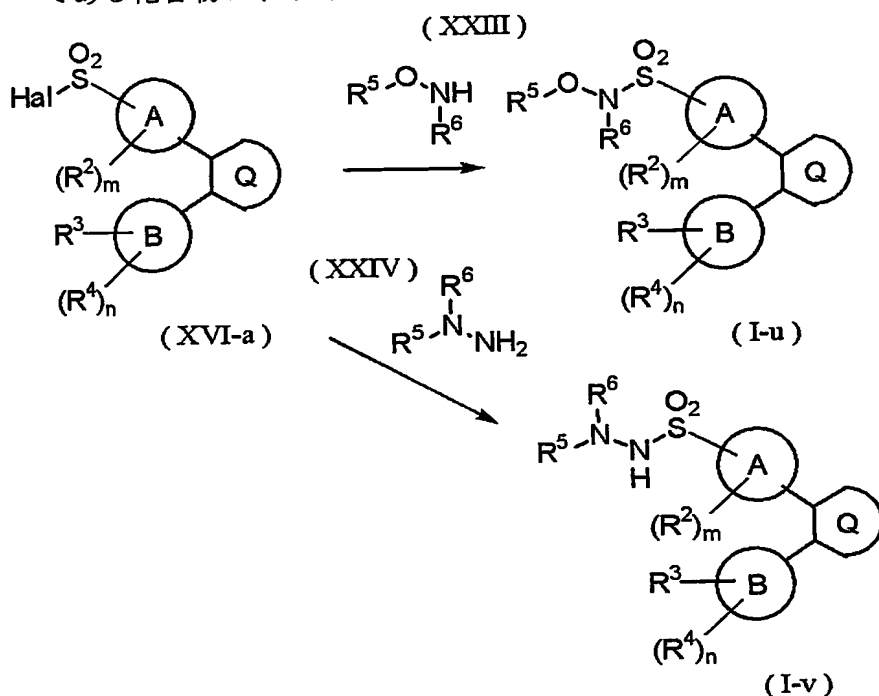
(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I-s) を適当な溶媒 (酢酸、ジオキサン、クロロホルム、塩化メチレンまたはそれらの混合物など) 中、酸化剤 (メタクロロ過安息香酸、過酸化水素など) と 0~1

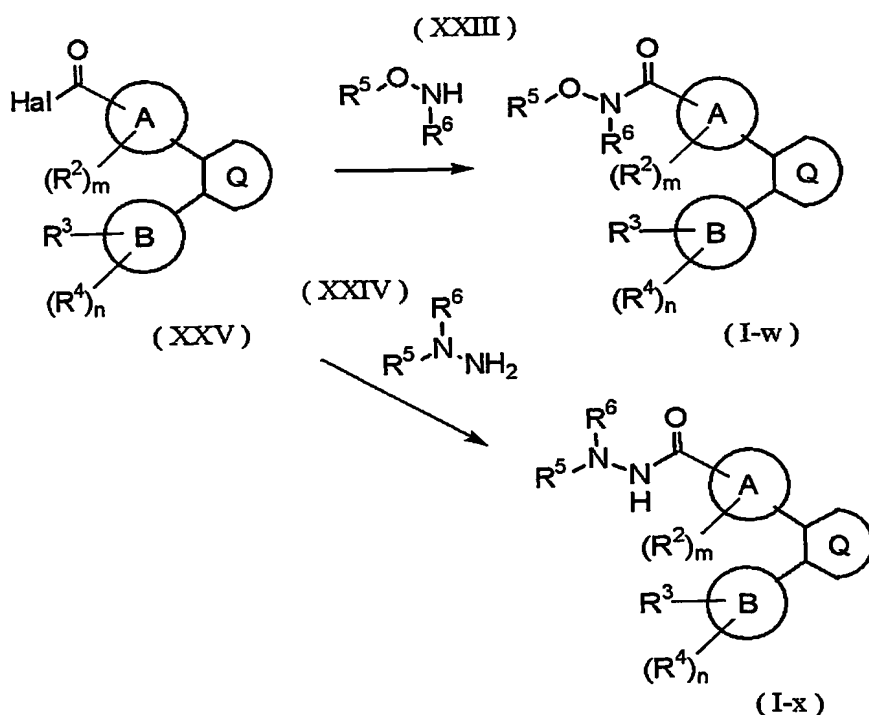
00℃で30分から24時間反応させることにより、化合物(I-t)が得られる。

【0067】

方法14:  $R^1$  が  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{OR}^5$  もしくは  $-\text{CON}(\text{R}^6)\text{OR}^5$  である化合物または  $R^1$  が  $-\text{SO}_2\text{NHN}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$  もしくは  $-\text{CONHN}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$  である化合物は、以下の方法により製造することができる。



または



(式中、Halは塩素、臭素などのハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

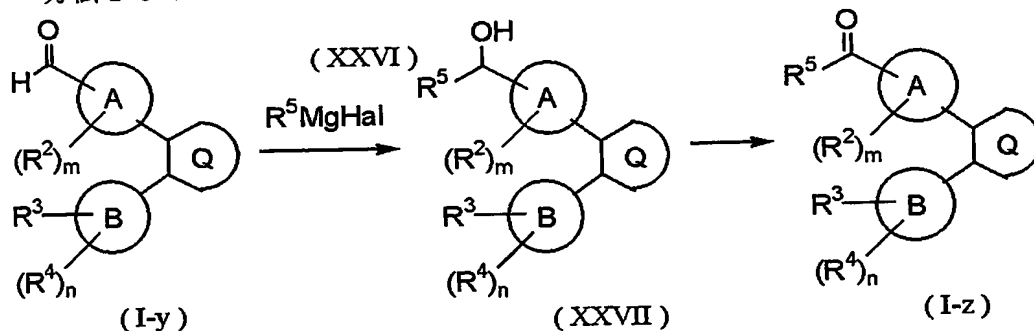
化合物(XVI-a)または化合物(XXV)を化合物(XXIII)と適当な溶媒(水、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフランまたはこれら混合物など)中、塩基(トリエチルアミン、炭

酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなど)の存在下で、氷冷下から溶媒の還流温度で1~24時間反応させることにより、化合物(I-u)または化合物(I-w)が得られる。

また、化合物(XIV-a)または化合物(XXV)と化合物(XXIV)との反応も上記と同様に行うことにより、化合物(I-v)または化合物(I-x)が得られる。

## 【0068】

方法15:  $R^1$  が  $-COR^5$  である化合物は、以下の方法により製造することができる。



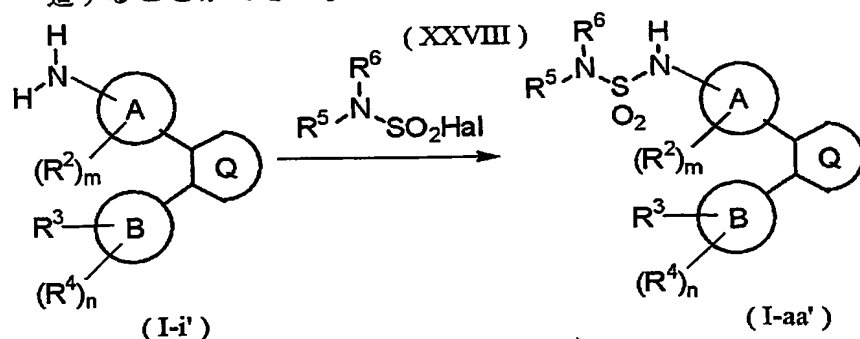
(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(I-y)を化合物(XXVI)と溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサンなど)中、 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ で30分~24時間グリニャール(Grignard)反応に付すことにより、化合物(XXVII)が得られる。

化合物(XXVII)を酸化剤[クロム酸-硫酸、酸化クロム(VI)-硫酸-アセトン(ジョーンズ(Jones)試薬)、酸化クロム(VI)-ピリジン錯体(コリンズ(Collins)試薬)、二クロム酸塩(二クロム酸ナトリウム、二クロム酸カリウムなど)-硫酸、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、二酸化マンガン、ジメチルスルホキシド-親電子活性化試薬(ジシクロヘキシルカルボジイミド、無水酢酸、五酸化リン、三酸化硫黄-ピリジン錯体、無水トリフルオロ酢酸、塩化オキサリル、ハロゲン)、次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム、亜臭素酸ナトリウムなど]と $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ で30分~24時間反応させることにより、化合物(I-z)が得られる。

## 【0069】

方法16:  $R^1$  が  $-NH\text{SO}_2\text{N}(R^5)(R^6)$  である化合物は、以下の方法により製造することができる。



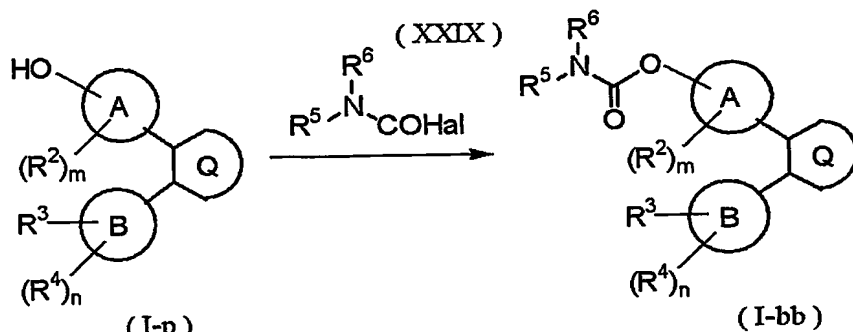
(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(I-i')を化合物(XXVII)と方法11と同様に反応させることにより、化合物(I-aa')が得られる。

## 【0070】

方法17:  $R^1$  が  $-OCON(R^5)(R^6)$  である化合物は、以下の方法により製造することができる。



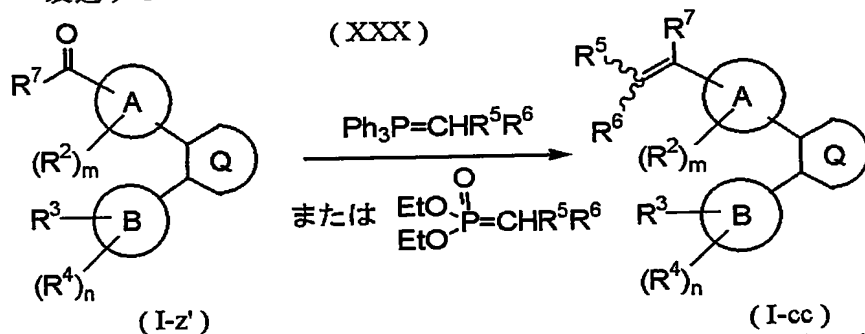


(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I-p) を化合物 (XXIX) と方法 11 と同様に反応させることにより、化合物 (I-bb) が得られる。

#### 【0071】

方法 18:  $R^1$  が  $-C(R^7)=C(R^5)(R^6)$  である化合物は、以下の方法により製造することができる。



(式中、Ph はフェニルを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (I-z') を化合物 (XXX) と  $-20 \sim 150^\circ\text{C}$  で 30 分～24 時間、ウィッティッヒ (Wittig) 反応に付すことにより、化合物 (I-cc) が得られる。本反応に用いられる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリル等があげられる。本反応に用いられる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ウンデカ-5-エンなどがあげられる。

#### 【0072】

方法 19:

(1) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物に官能基 (ヒドロキシ、アミノ、カルボキシなど) を有する場合は、有機合成化学において通常用いる保護基で保護した後、反応を行うことができ、反応後、当該保護基を除去することにより、目的とする化合物を得ることができる。なお、ヒドロキシの保護基としては、テトラヒドロピラニル、トリメチルシリルなどがあげられ、アミノの保護基としては、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどがあげられ、カルボキシの保護基としては、メチル、エチルなどのアルキル、ベンジルなどがあげられる。

(2) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がアミノを有する場合、必要に応じてアミノを保護した後、(i) 塩基 (水素化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど) の存在下でハロゲン化アルキル (当該アルキルは  $R^5$ ,  $R^6$  における置換されていてもよいアルキルを意味する。) と反応させるか、または (ii) アルコール (当該アルキル部は  $R^5$ ,  $R^6$  における置換されていてもよいアルキルを

意味する。)をジアルキルアゾジカルボキシラートおよびトリフェニルホスフィンを用いた光延反応に付し、必要に応じて脱保護することにより、置換されていてもよいアルキルがモノまたはジ置換されたアミノを有する化合物を得ることができる。

(3) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がアミノを有する場合、方法11における化合物(I-i)から(I-k)への反応と同様にアシルハライドを用いて反応を行い、対応するアミドに変換することができる。

(4) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がカルボキシを有する場合、方法12における化合物(I-m)から(I-o)への反応と同様にアミンを用いて反応を行い、対応するカルバモイルに変換することができる。

(5) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物が二重結合を有する場合、遷移金属(白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケル)触媒を用いた接触還元することにより、対応する単結合に変換することができる。

(6) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がエステル基を有する場合、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)で加水分解することにより、対応するカルボキシに変換することができる。

(7) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がカルバモイルを有する場合、無水トリフルオロ酢酸と反応させることにより、対応するニトリルに変換することができる。

(8) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がカルボキシを有する場合、縮合剤の存在下、2-ハロエチルアミンと反応させることにより、対応する4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イルに変換することができる。

(9) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がヒドロキシを有する場合、ハロゲン化剤と処理することにより、対応するハロゲンに変換することができる。また、本発明化合物または原料化合物がハロゲンを有する場合、アルコールと処理することにより、対応するアルコキシに変換することができる。

(10) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がエステルを有する場合、還元剤(水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等の金属還元試薬、ジボランなど)を用いて還元することにより、対応するヒドロキシに変換することができる。

(11) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がヒドロキシを有する場合、酸化剤(方法16における酸化剤と同様)を用いて酸化することにより、アルデヒド、ケトン、カルボキシに変換することができる。

(12) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がカルボニルまたはアルデヒドを有する場合、アミン化合物と還元剤(水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなど)の存在下で還元的アミノ化反応を行うことにより、モノまたはジ置換されていてもよいアミノメチルに変換することができる。

(13) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がカルボニルまたはアルデヒドを有する場合、ウィットティグ(Wittig)反応に付すことにより、二重結合に変換することができる。

(14) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がスルホンアミドを有する場合、アルコール(メタノール、エタノールなど)中、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)と処理することにより、対応するスルホンアミドの塩(ナトリウム塩、カリウム塩など)に変換することができる。

(15) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がアルデヒドを有する場合、アルコール(メタノール、エタノールなど)中、塩基(炭酸水素ナトリウムなど)の存在下でヒドロキシルアミンまたはO-アルキルヒドロキシルアミンと反応させることにより、対応するイミンに変換することができる。

(16) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がハロゲンを有する場合、シアノ化剤(方法12におけるシアノ化剤と同様)と処理することにより、対応するシアノ基に変換することができる。

(17) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がハロゲンを有する場合、テトラヘドロン (Tetrahedron)、2002年、2041~2075頁に記載の方法に準じて反応させることにより、対応するアミンに変換することができる。

(18) 上記方法において、本発明化合物または原料化合物がアルコキシカルボニルを有する場合、N-ヒドロキシスクシンイミドと縮合させてスクシンイミドエステルとした後、アミン化合物と反応させることにより、対応するカルバモイルに変換することができる。また、スクシンイミドエステルを還元剤 (水素化ホウ素ナトリウム等) で処理することにより、対応するヒドロキシメチルに変換することができる。

#### 【0073】

また、上記の製造において、製造される各化合物および各中間体は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル溶媒、酢酸エチル等のエステル溶媒、トルエン等の芳香族溶媒、アセトン等のケトン溶媒、ヘキサン等の炭化水素溶媒、水等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、本発明の化合物は常法に従って薬学上許容される塩にすることができ、その後再結晶等を行うこともできる。

#### 【0074】

本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩は、当該化合物の治療上有効量および薬理的に許容される担体からなる医薬組成物に製剤化することができる。薬理的に許容される担体としては、希釈剤、結合剤 (シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカント、ポリビニルピロリドン)、賦形剤 (乳糖、ショ糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン)、滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ)、崩壊剤 (バレイショデンプン) および湿潤剤 (ラウリル硫酸ナトリウム) 等を挙げることができる。

#### 【0075】

本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩は、経口的または非経口的に投与することができ、適当な医薬製剤として用いることができる。経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの固体製剤、あるいは溶液製剤、懸濁製剤または乳化製剤などが挙げられる。非経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、坐剤、注射用蒸留水、生理食塩水またはブドウ糖水溶液などを用いた注射剤または点滴製剤、あるいは吸入剤等が挙げられる。

本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態或いは疾患の種類・程度によっても異なるが、通常、1日当たり約0.1~50mg/kg、とりわけ約0.1~30mg/kg程度とするのが好ましい。

#### 【発明の効果】

#### 【0076】

本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容し得る塩は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有し、細胞の膜電気ポテンシャルを過分極させるので、例えば高血圧、早産、過敏性腸症候群、慢性心不全、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スパズム、大脳低酸素症、末梢血管障害、不安、雄性禿頭症、勃起不全、糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、その他の糖尿病性合併症、不妊症、尿路結石とそれに伴う疼痛、頻尿、尿失禁、夜尿症、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に伴う咳、脳卒中、脳虚血、外傷性脳障害等の予防、軽減及び/又は治療薬として有用である。

#### 【0077】

本発明化合物のうち好ましい化合物は、頻尿または尿失禁の予防または治療効果を示す投与量において、シクロオキシゲナーゼ阻害作用に基づく副作用 (消化管障害等) を実質的に示さない。そのため、優れた頻尿または尿失禁の予防または治療薬として使用することができる。

#### 【0078】

なお、シクロオキシゲナーゼ阻害作用および抗炎症作用は、いずれも公知の薬理試験方法により測定することができる。例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害作用(in vitro)の濃度は、プロスタグランジンスクリーニングEIAキット(CAYMAN社製)、トロンボキサンB 2 EIAキット(CAYMAN社製)等を用いて測定することができる。また、抗炎症作用の投与量は、例えばJournal of Medicinal Chemistry、1992年、第35巻、p.3691-3698、およびNouroreport、1997年、第8巻、p.2179-2182等に記載のカラゲニン炎症モデルを用いて測定することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0079】

以下、本発明を実施例、参考例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

なお、実施例、参考例において使用される略号は、それぞれ以下の意味を表す。

THF: テトラヒドロフラン

DMF: ジメチルホルムアミド

Me: メチル

Et: エチル

t-Bu: tert-ブチル

Tf: トリフルオロメタンスルホニル

Boc: tert-ブトキシカルボニル

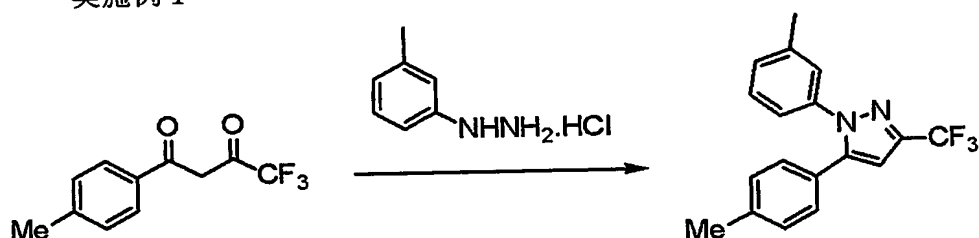
Bn: ベンジル

Ph: フェニル

【実施例】

【0080】

実施例1



4, 4, 4-トリフルオロ-1-(4-メチルフェニル)ブタン-1, 3-ジオン(230mg, 1.00mmol)と3-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩(174mg, 1.10mmol)のエタノール(5ml)溶液を20時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5→90:10)で精製することにより、1-(4-メチルフェニル)-3-(3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(298mg, 94%)を粉末として得た。

MS: 317 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

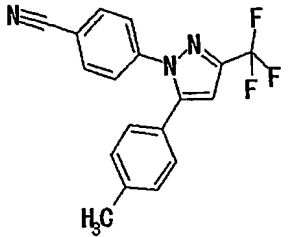
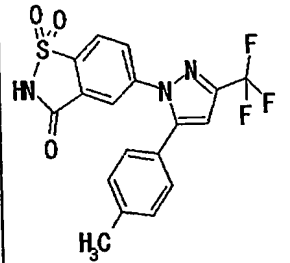
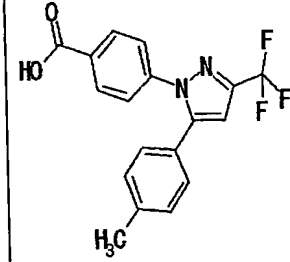
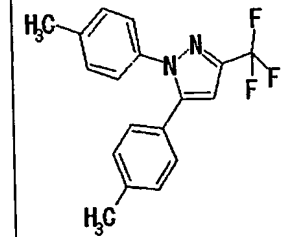
【0081】

実施例2~6

実施例1と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0082】

【表 1】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                               |
|-----|---|-----------------------------------|
| 2   |    | MS: 328 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 3   |    | MS: 408 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 4   |   | MS: 345 [M+H]<br>-,<br>ESI(MeOH)  |
| 5   |  | MS: 317 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

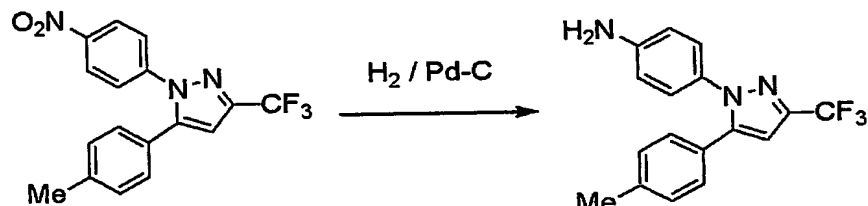
【0083】

【表 2】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等  |
|-----|-----|--|
| 6   |     | MS: 345 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>ESI(MeOH)  |
| 7   |     | MS: 388 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

## 【0084】

## 実施例 8

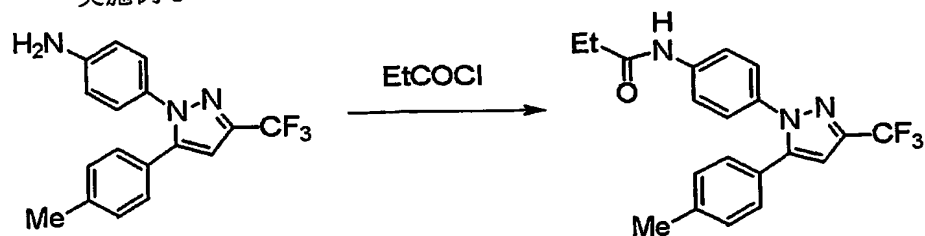


5-(4-メチルフェニル)-1-(4-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (2.40 g, 6.91 mmol) の THF (50 ml) とエタノール (50 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素 (250 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾別し、THF で洗浄後、濾液と洗液を合せて減圧濃縮することにより、{4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アミン (2.14 g, 98%) を固体として得た。

MS: 318 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

## 【0085】

## 実施例 9



{4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アミン (101 mg, 0.32 mmol) とトリエチルアミン (0.066 ml, 0.47 mmol) の溶液にプロピオン酸クロリド (0.030 ml, 0.35 mmol) を滴下後、室温で 3 日間攪拌した。反応液

に希塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥し、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝90：10→80：20）で精製することにより、N-〔4-〔5-（4-メチルフェニル）-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕フェニル〕プロパンアミド（92mg, 77%）を粉末として得た。

MS: 374 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

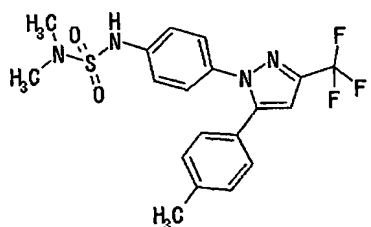
【0086】

実施例 10

実施例 9 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

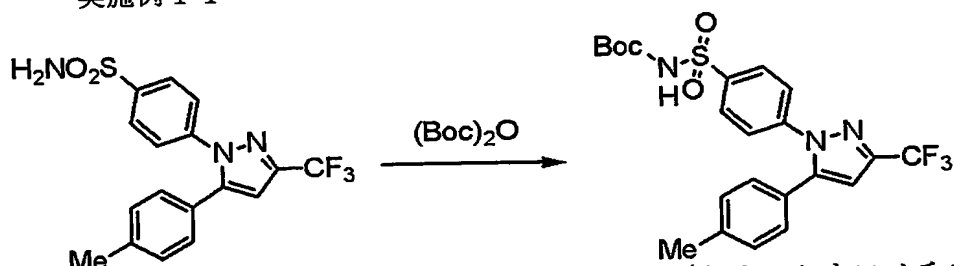
【0087】

【表 3】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等  |
|-----|---|--|
| 10  |  | MS: 425 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0088】

実施例 11



4-〔5-（4-メチルフェニル）-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ベンゼンスルホンアミド（6.93g, 18.2mmol）のジクロロメタン（70ml）懸濁液に、ジメチルアミノピリジン（0.22g, 1.82mmol）とトリエチルアミン（3.80ml, 27.3mmol）を室温で加えた後、ジ-tert-ブチルジカルボネート（4.76g, 21.8mmol）のジクロロメタン（70ml）溶液を室温で滴下して加え、一晚攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルおよび20% 酢酸水溶液を加え、分液した。有機層を2回水洗し、飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→3：1）で精製し、tert-ブチル（〔4-〔5-（4-メチルフェニル）-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕フェニル〕スルホン）カルバメート（7.64g, 87%）を粉末として得た。

MS: 499 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, APCI (10mM-AcONH<sub>4</sub>/MeOH)

【0089】

実施例 12

実施例 11 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

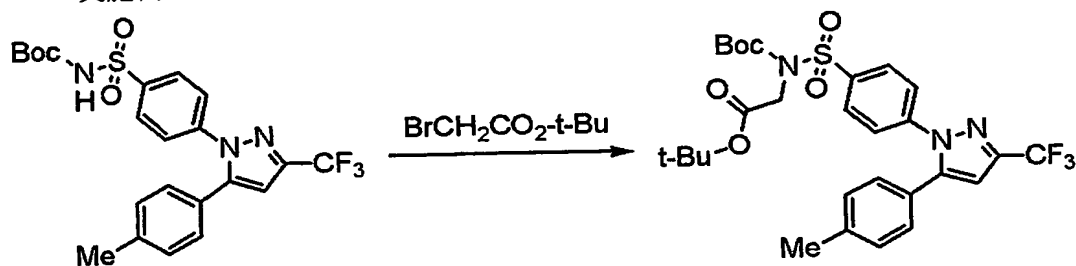
【0090】

【表 4】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等  |
|-----|-----|--|
| 12  |     | MS: 524/526 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH) |

【0091】

実施例 13



tert-ブチル ( { 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } スルホニル ) カルバメート ( 661 mg , 1.37 mmol ) のジメチルホルムアミド ( 3 ml ) 溶液に、炭酸カリウム ( 949 mg , 6.87 mmol ) を室温で加えた後、プロモ酢酸 tert-ブチル ( 321 mg , 1.65 mmol ) を室温で加え、5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した。芒硝で乾燥した後、減圧濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 12 : 1 ) で精製し、tert-ブチル N - ( tert-ブトキシカルボニル ) - N - ( { 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } スルホニル ) グリシネート ( 441 mg , 54 % ) を粉末として得た。  
MS : 613 [ M + NH<sub>4</sub> ]<sup>+</sup> , APCI ( 10 mM - AcONH<sub>4</sub> / MeOH )

【0092】

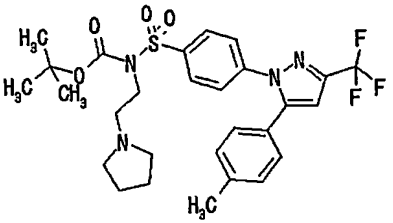
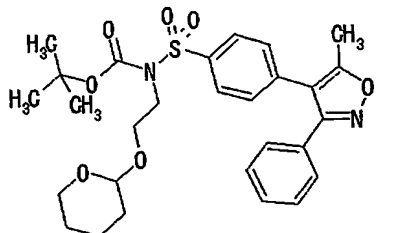
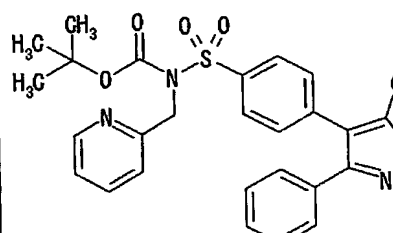
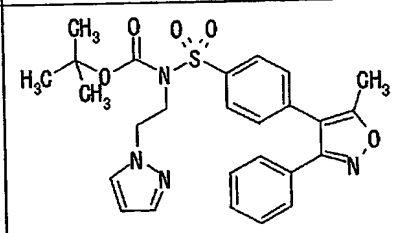
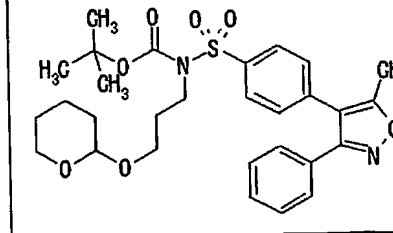
実施例 14 ~ 21

実施例 13 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0093】

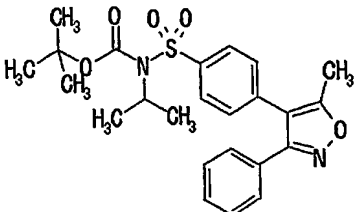
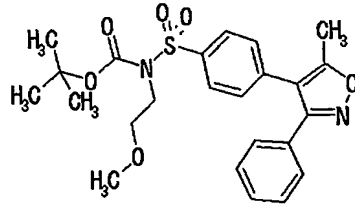
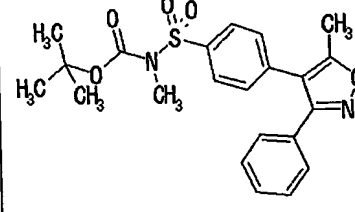


【表 5】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等   |
|-----|---|---|
| 14  |    | MS : 579 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH)                |
| 15  |    | MS : 560 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH) |
| 16  |   | MS : 506 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH)                |
| 17  |  | MS : 509 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH)                |
| 18  |  | MS : 574 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH) |

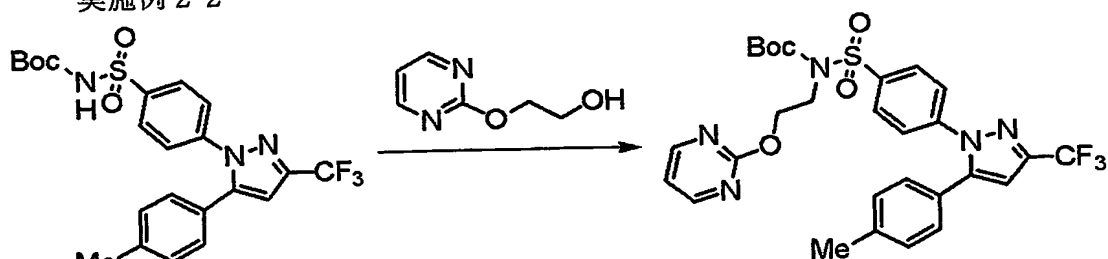
【0094】

【表 6】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等  |
|-----|---|--|
| 19  |  | MS: 474 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH) |
| 20  |  | MS: 490 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH) |
| 21  |  | MS: 446 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH) |

【0095】

実施例 22



tert-ブチル ( { 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } スルホニル ) カルバメート ( 200 mg , 0.42 mmol ) の THF ( 3 ml ) 溶液に、トリフェニルホスフィン ( 131 mg , 0.50 mmol )、2 - ( 2 - ピリミジルオキシ ) エタノール ( 70 mg , 0.50 mmol ) を室温で加えた後、ジエチルアゾジカルボキシレート ( 87 mg , 0.50 mmol ) を室温でゆっくり滴下して加えた。反応液を室温で一晩攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10 → 50 : 50 ) で精製し、tert-ブチル ( { 4 - [ 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル } スルホニル ) [ 2 - ( ピリミジン - 2 - イルオキシ ) エチル ] カルバメート ( 128 mg , 51% ) を液体として得た。

MS: 604 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

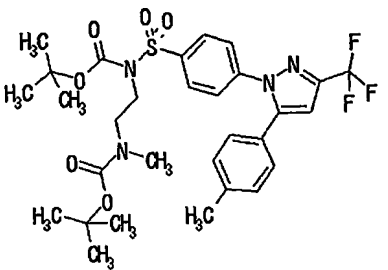
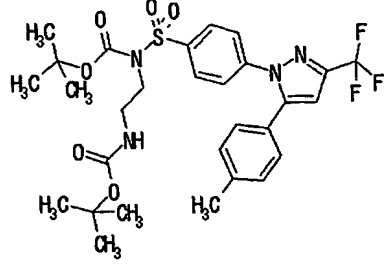
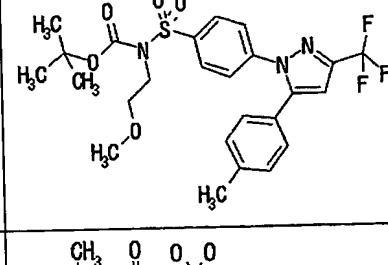
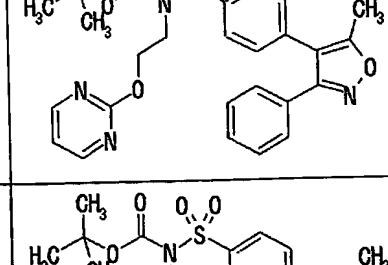
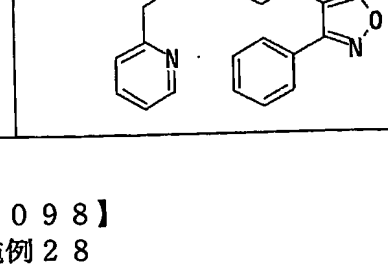
【0096】

実施例 23 ~ 27

実施例 22 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

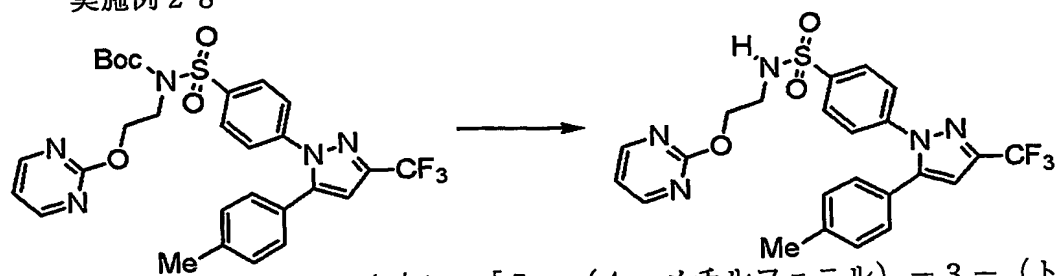
【0097】

【表 7】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等   |
|-----|---|---|
| 23  |    | MS : 661 [M+Na] <sup>+</sup> ,<br>ESI(MeOH)   |
| 24  |    | MS : 647 [M+Na] <sup>+</sup> ,<br>ESI(MeOH)   |
| 25  |   | MS : 557 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH) |
| 26  |  | MS : 537 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH)                |
| 27  |  | MS : 520 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH)                |

【0098】

実施例 28



ル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} スルホニル) [2-(ピリミジン-2-イルオキシ) エチル] カルバメート (150 mg, 0.25 mmol) をトリフルオロ酢酸 (3 ml) に溶解し、室温で2晩攪拌した後、飽和重曹水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20 → 0:100) で精製し、4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-[2-(ピリミジン-2-イルオキシ) エチル] ベンゼンスルホンアミド (31 mg, 25%) を液体として得た。

MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0099】

実施例 29 ~ 42

実施例 28 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0100】

【表 8】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等  |
|-----|-----|--|
| 29  |     | MS: 440 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 30  |     | MS: 439 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

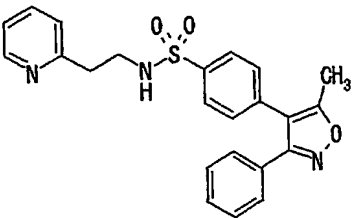
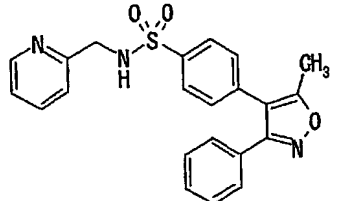
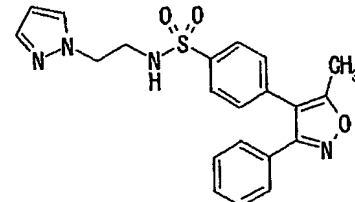
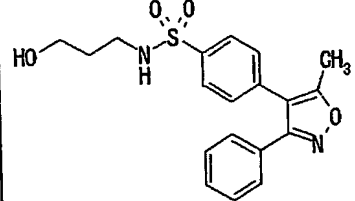
【0101】

【表 9】

| 実施例 | 構造式        | 恒数等   |
|-----|------------|---|
| 3 2 |            | MS : 479 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 3 3 |            | MS : 438 [M-H] <sup>-</sup> ,<br>ESI(MeOH)  |
| 3 4 | <p>HCl</p> | MS : 453 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 3 5 |            | MS : 357 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 3 6 |            | MS : 437 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

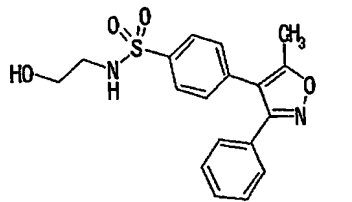
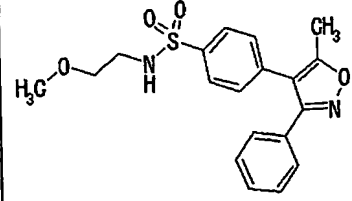
**【 0 1 0 2 】**

【表 10】

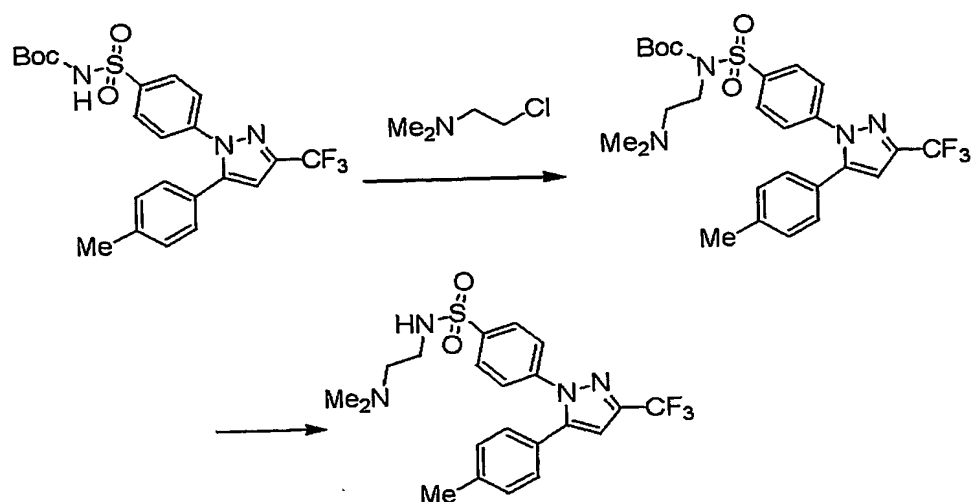
| 実施例 | 構造式   | 恒数等   |
|-----|---|---|
| 37  |    | MS : 420 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 38  |    | MS : 406 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 39  |    | MS : 409 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 40  |  | MS : 373 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0103】

【表 11】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等  |
|-----|---|--|
| 41  |  | MS : 357 [M-H] <sup>-</sup> ,<br>ESI(MeOH) |
| 42  |  | MS : 371 [M-H] <sup>-</sup> ,<br>ESI(MeOH) |

実施例 43



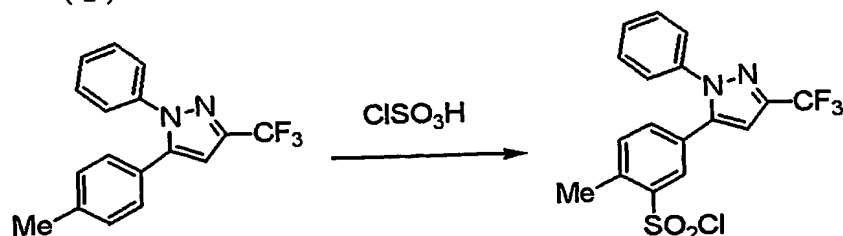
tert-ブチル ( {4- [5- (4-メチルフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} スルホニル) カルバメート (130 mg, 0.27 mmol) およびジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (58 mg, 0.4 mmol) を用いて、実施例13と同様に反応を行い、粗生成物 tert-ブチル [2- (ジメチルアミノ) エチル] ( {4- [5- (4-メチルフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} スルホニル) カルバメートを得た。得られた粗生成物を単離せず、ひき続いて実施例28と同様に反応を行った後、反応液を飽和重曹水に注いで酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した後、減圧濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で精製した。得られた生成物を塩酸-ジオキサン溶液に溶かし、ジエチルエーテルを加えて攪拌した後、析出する固体を濾取してN- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -4- [5- (4-メチルフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド塩酸塩 (98 mg, 74%) を固体として得た。

MS: 453  $[M+NH_4]^+$ , APCI (10 mM- $AcONH_4$  /  $MeOH$ )

【0 1 0 4】

### 实施例 4 4

(1)

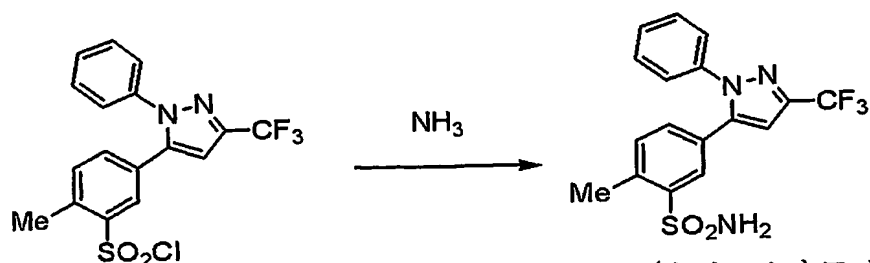


5-(4-メチルフェニル)-1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(0.99 g, 3.3 mmol)のクロロホルム(5.0 ml)溶液にクロロ硫酸(4.36 ml, 65.5 mmol)を室温に加え、24時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、クロロホルム抽出した。有機層を水洗した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、2-クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=100:0→80:20)で精製し、2-メチル-5-[1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゼンスルホニルクロリド(1.17 g, 89%)を粉末として得た。

MS: 401/403  $[M+H]^+$ , APCI (MeOH)

【0 1 0 5】

(2)



2-メチル-5-[1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゼンスルホニルクロリド (100 mg, 0.25 mmol) の THF (5.0 ml) 溶液に氷冷下、30%アンモニア水 (2 ml) を加えた。同温で4時間攪拌した後、反応液を酢酸エチル/水に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10→0:100) で精製し、2-メチル-5-[1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド (86.0 mg, 90%) を粉末として得た。

MS: 382  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , APCI (MeOH)

【0106】

実施例 45

実施例 1 の化合物を実施例 44 (1) および (2) と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0107】

【表 12】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等   |
|-----|-----|---|
| 45  |     | MS: 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,<br>APCI(MeOH) |

【0108】

実施例 46

実施例 44 (1) の化合物を実施例 44 (2) と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0109】

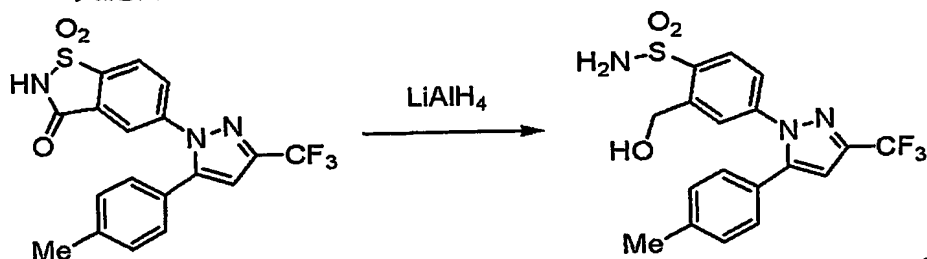
【表 13】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等                                      |
|-----|-----|--|
| 46  |     | MS: 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,<br>ESI |

【0110】



## 実施例 47

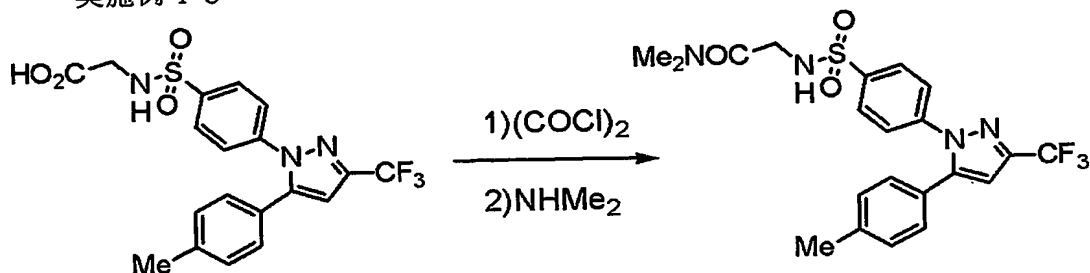


水素化アルミニウムリチウム (53.2 mg, 1.4 mmol) の THF (3 ml) 懸濁液に 5- [5- (4-メチルフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -1, 2-ベンズイソチアゾール-3 (2H)-オン 1, 1-ジオキシド (160 mg, 0.4 mmol) を -78℃ で加え、室温まで昇温し、4 時間攪拌した。氷及び 10% 塩酸水、酢酸エチルを加え、分液した。有機層を水洗し、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 70 : 30 → 50 : 50) で精製し、2- (ヒドロキシメチル) -4- [5- (4-メチルフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (77 mg, 47%) を固体として得た。

MS: 412 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0111】

## 実施例 48



N- ( {4- [5- (4-メチルフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} スルホニル) グリシン (60 mg, 0.14 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 懸濁液に塩化オキサリル (23 mg, 0.18 mmol) およびジメチルホルムアミド 1 滴を加え、3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を THF (2 ml) に溶解した後、氷冷下、50% ジメチルアミン水溶液 (2 ml) / 酢酸エチル (2 ml) に攪拌しながら加えた。同温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチル/水に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80 : 20 → 0 : 100) で精製し、N, N-ジメチル-2- ( {4- [5- (4-メチルフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} スルホニル) アセタミド (55 mg, 86%) を液体として得た。

MS: 467 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

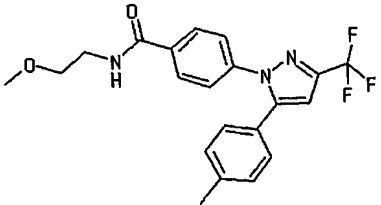
【0112】

## 実施例 49

実施例 4 の化合物を実施例 48 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0113】

【表 14】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                |
|-----|---|------------------------------------|
| 49  |  | MS : 404 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

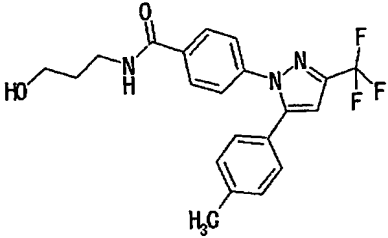
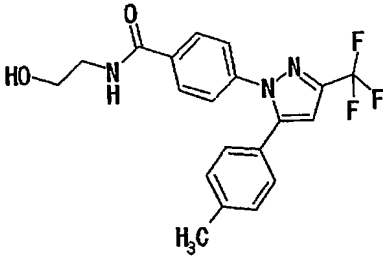
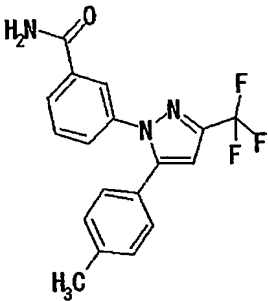
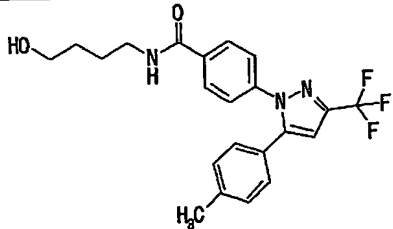
【0114】

実施例 50～57

実施例 48と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0115】

【表 15】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                |
|-----|---|------------------------------------|
| 50  |   | MS : 404 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 51  |  | MS : 390 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 52  |  | MS : 346 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 53  |  | MS : 418 [M+H]<br>+,<br>ESI        |

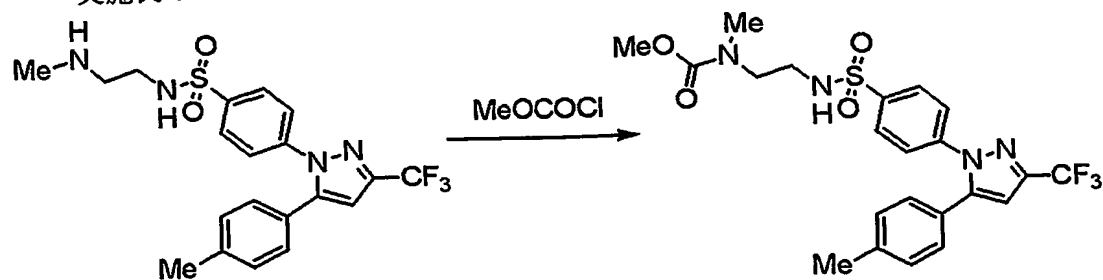
【0116】

【表16】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等                               |
|-----|-----|-----------------------------------|
| 54  |     | MS: 388 [M+H]<br>+,<br>ESI        |
| 55  |     | MS: 390 [M+H]<br>+,<br>ESI        |
| 56  |     | MS: 371(M+H)+,<br>APCI(MeOH)      |
| 57  |     | MS: 447 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

【0117】

実施例 58

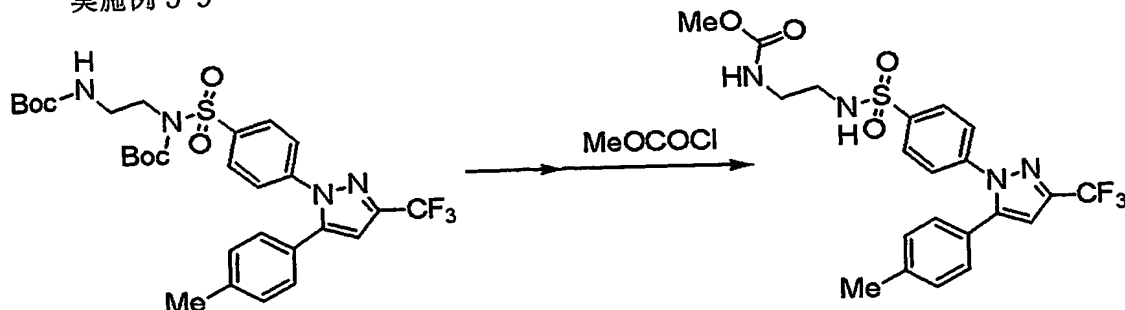


N-(2-メチルアミノエチル)-4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (52.0 mg, 0.12 mmol) のピリジン (2 ml) 溶液にクロロ炭酸メチル (16 mg, 0.14 mmol) を加え一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20 → 0:100) で精製して、メチル

N-メチル- [2- [ ( [4- [5- (4-メチルフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル] スルホニル) アミノ] エチル] カルバメート (50.4 mg, 86%) を固体として得た。  
MS: 497 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0118】

実施例59



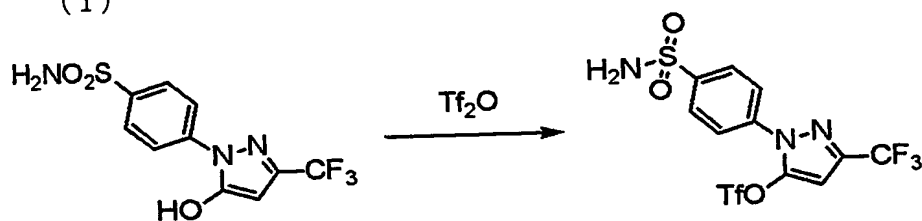
tert-ブチル [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) エチル] ( [4- [5- (4-メチルフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル] スルホニル) カルバメート (87.8 mg, 0.14 mmol) を用いて、実施例28と同様に反応を行った。得られた粗生成物を単離せず、ひき続いて、クロロ炭酸メチル (16 mg, 0.14 mmol) を用いて実施例58と同様に反応を行った。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80:20 → 0:100) で精製してメチル [2- [ ( [4- [5- (4-メチルフェニル) -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル] スルホニル) アミノ] エチル] カルバメート (33.5 mg, 50%) を固体として得た。

MS: 483 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0119】

実施例60

(1)

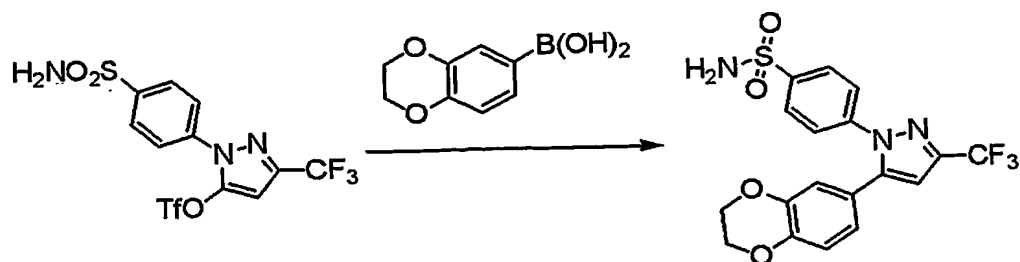


アルゴン雰囲気下、4- [5-ヒドロキシ-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (23.6 g, 76.7 mmol)、2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン (24.6 g, 119.9 mmol) のジクロロメタン (750 ml) 懸濁液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (15.5 ml, 92.1 mmol) を-20℃で滴下した。0℃に昇温し、同温で30分攪拌した後、氷冷下、反応液を飽和重曹水に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、約200 mlまで減圧濃縮した。沈殿物を濾取した後、ジクロロメタンで洗浄し、1- [4- (アミノスルホニル) フェニル] -3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-イル トリフルオロメタンスルホネート (23.6 g, 70%) を固体として得た。

融点: 114-115℃

【0120】

(2)



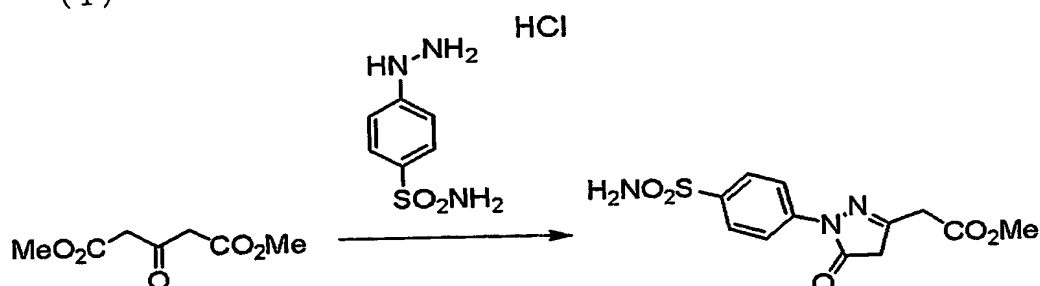
1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル トリフルオロメタンスルホネート (220 mg, 0.50 mmol)、1,4-ベンゾジオキサン-6-ボロン酸 (108 mg, 0.60 mmol)、炭酸カリウム (346 mg, 2.50 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (70 mg, 0.10 mmol) を1,4-ジオキサン (3 ml) で懸濁し、6時間加熱還流した。懸濁液を酢酸エチル/水に注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10 → 25:75) およびリサイクルHPLCで精製し、4-[5-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (103 mg, 48%) を固体として得た。

MS: 426 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0121】

実施例 61

(1)



ジメチル 1,3-アセトンジカルボキシレート (13.8 g, 79.0 mmol) と 4-スルホンアミドフェニルヒドラジン塩酸塩 (17.6 g, 79.0 mmol) を 100℃ で 2 時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、飽和重曹水を加えて THF-酢酸エチルで洗浄した。水層に 10% 塩酸を加え、pH を 4 とし、THF-酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテル-酢酸エチルを加えて攪拌した後、得られた固体を濾取して、メチル 1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル アセテート (12.85 g, 52%) を固体として得た。

MS: 312 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0122】

(2) 実施例 60 (1) と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0123】

【表 17】

| 実施例    | 構造式 | 恒数等   |
|--------|-----|---|
| 61 (2) |     | NMR(CDCl <sub>3</sub> ): 3.75 (2H, s), 3.76 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.06 (2H, d, J = 9.0 Hz) |

【0124】

(3) 実施例 60 (2) と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0125】

【表 18】

| 実施例    | 構造式 | 恒数等  |
|--------|-----|--|
| 61 (3) |     | MS: 386 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0126】

実施例 62

(1) 実施例 61 (1) と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0127】

【表 19】

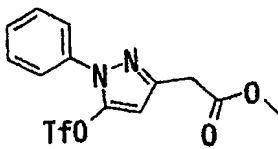
| 実施例    | 構造式 | 恒数等   |
|--------|-----|---|
| 62 (1) |     | MS: 233 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |

【0128】

(2) 実施例 60 (1) と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0129】

【表 20】

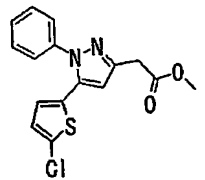
| 実施例    | 構造式   | 恒数等  |
|--------|---|--|
| 62 (2) |  | MS : 365[M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH) |

【0130】

(3) 実施例 60 (2) と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0131】

【表 21】

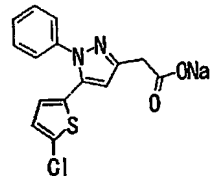
| 実施例    | 構造式   | 恒数等  |
|--------|---|--|
| 62 (3) |  | MS : 333/335[M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0132】

(4) 上記 (3) で得られた化合物を水酸化ナトリウムと常法により処理することにより、以下の化合物を得た。

【0133】

【表 22】

| 実施例    | 構造式   | 恒数等                                      |
|--------|---|--|
| 62 (4) |  | MS : 317/319[M-Na] <sup>+</sup> ,<br>ESI |

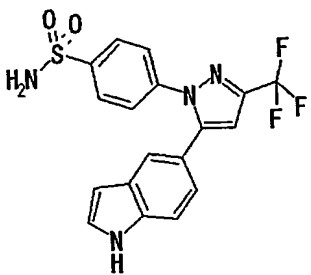
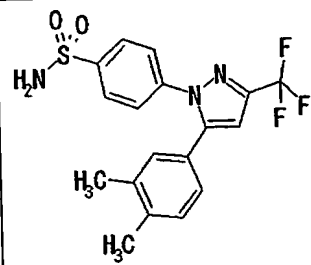
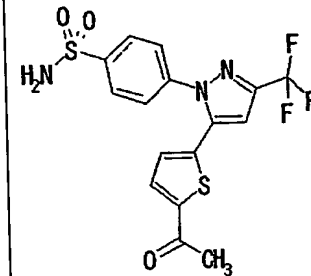
【0134】

実施例 63 ~ 67

実施例 60 (2) と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

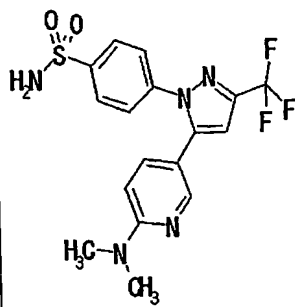
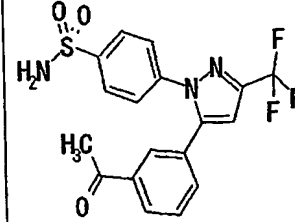
【0135】

【表 23】

| 実施例 | 構造式  | 恒数等   |
|-----|--|---|
| 63  |   | MS : 407 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH)     |
| 64  |   | MS : 396 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH)     |
| 65  |  | MS : 416/418 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0136】

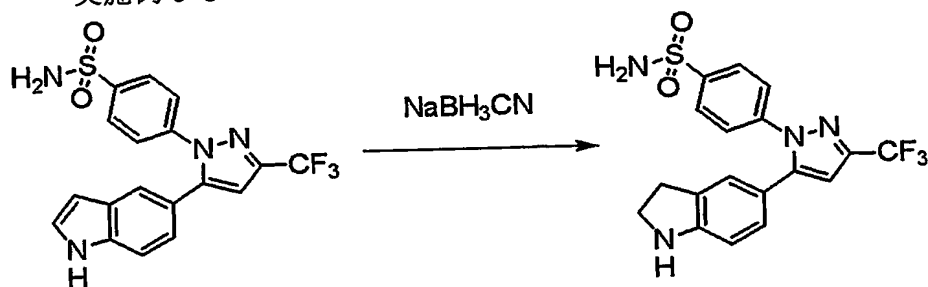
【表 24】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等   |
|-----|---|---|
| 66  |  | MS : 412 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 67  |  | MS : 410 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |



【0137】

実施例68

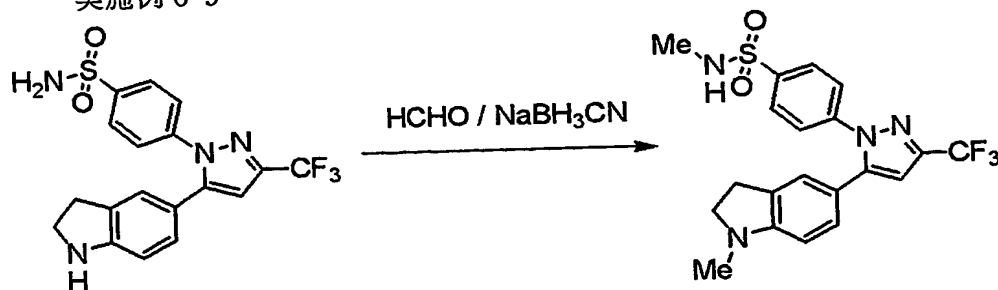


4-[5-(1H-インドール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (300 mg, 0.74 mmol) の酢酸エチル (4 ml) 溶液に、水素化シアノホウ素ナトリウム (186 mg, 2.95 mmol) を室温で加えた後、室温で4時間攪拌した。氷冷下、反応液を飽和重曹水で塩基性にした後、室温で加えた後、室温で4時間攪拌した。氷冷下、反応液を飽和重曹水で塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、飽和食塩水で洗浄した後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=80:20→25:75) で精製し、4-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (155 mg, 51%) を粉末として得た。

MS: 409 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0138】

実施例69

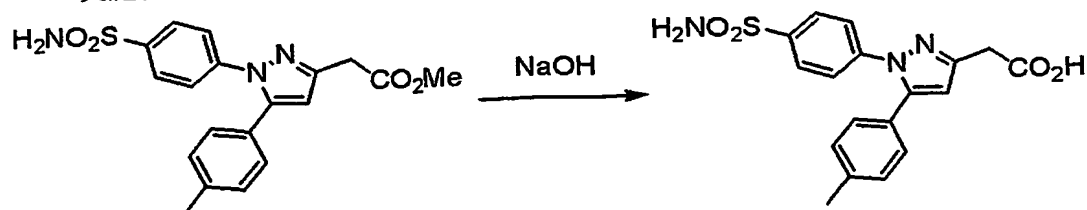


氷冷下、4-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (102 mg, 0.25 mmol) のメタノール (3 ml) 溶液に、水素化シアノホウ素ナトリウム (32 mg, 0.50 mmol) を加えた後、1%塩酸水溶液でpHを4とし、ホルマリン水溶液 (30%, 1 ml) を加えた。反応液を室温で一晩攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を30%アンモニア水で塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10→25:75) で精製し、N-メチル-4-[5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (98 mg, 90%) を粉末として得た。

MS: 437 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0139】

実施例70



メチル [1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] アセテート (3.30 g, 8.56 mmol) のメタノール (33 ml) 溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (12.8 ml, 25.6 ml) を加え、30 分加熱還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、10% 塩酸-酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にヘキサンを加えて攪拌した後、減圧濃縮し、[1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] 酢酸 (2.8 g, 87%) を粉末として得た。

MS: 386 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

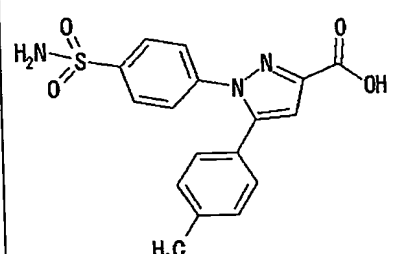
【0140】

実施例 71

実施例 70 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

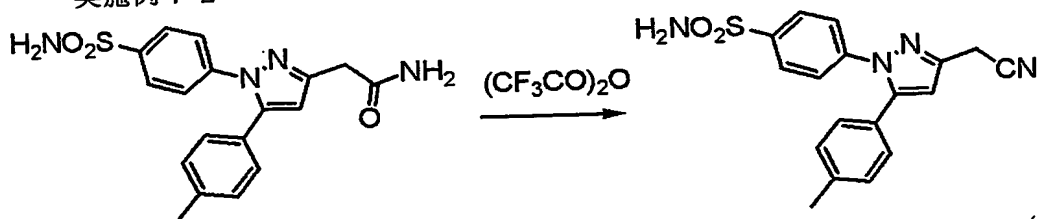
【0141】

【表 25】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                    |
|-----|---|--|
| 71  |  | MS: 356 [M-H] <sup>-</sup> , ESI(MeOH) |

【0142】

実施例 72

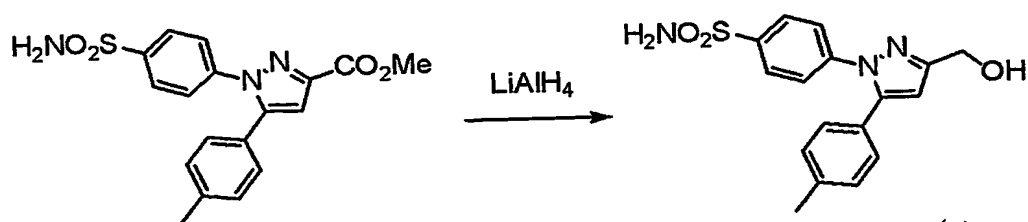


氷冷下、2-[1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] アセタミド (126 mg, 0.34 mmol) およびピリジン (108 mg, 1.36 mmol) のクロロホルム (4 ml) 懸濁液に無水トリフルオロ酢酸 (143 mg, 0.68 mmol) を滴下した後、室温で一晩攪拌した。反応液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、30 分間攪拌し、酢酸エチル/水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 30:1 → 20:1) で精製し、4-[3-(シアノメチル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (20 mg, 17%) を粉末として得た。

MS: 351 [M-H]<sup>-</sup>, ESI (MeOH)

【0143】

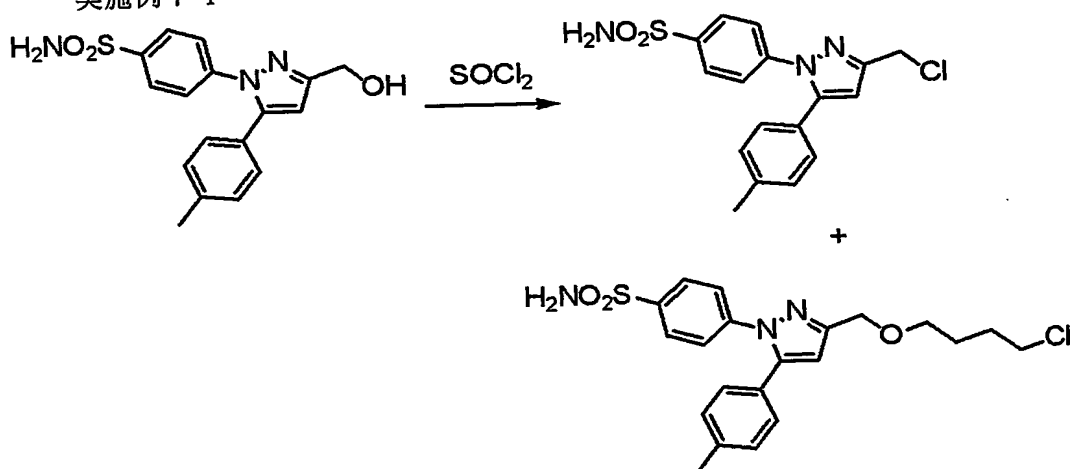
実施例 73



メチル 1- [4- (アミノスルホニル) フェニル] -5- (4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (55.7 g, 0.15 mol) の THF (1.5 リットル) 溶液に室温で水素化アルミニウムリチウム (8.54 g, 0.23 mol) を数回に分けて加えた後、2 時間加熱還流した。反応液を氷冷後、10% 塩酸をゆっくりと加えた。攪拌後、酢酸エチル (500 ml) および水 (500 ml) を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にメタノール-ジエチルエーテル-ヘキサンを加えて攪拌した後、得られた結晶を濾取した。ジエチルエーテルおよびヘキサンで洗浄後、乾燥することにより 4- [3- (ヒドロキシメチル) -5- (4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (42.8 g, 83%) を結晶として得た。融点: 173-174°C  
MS: 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , APC I (MeOH)

【0144】

## 実施例 74



4- [3- (ヒドロキシメチル) -5- (4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (1.03 g, 3.00 mmol) の THF (20 ml) 溶液に塩化チオニル (0.33 ml, 4.52 mmol) を加えた後、1 時間加熱還流した。反応液を冷却し、減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1) で精製し、4- [3- (クロロメチル) -5- (4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (242 mg, 38%) および 4- [3- [(4-クロロブトキシ) メチル] -5- (4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (457 mg, 60%) をそれぞれ粉末として得た。

4- [3- (クロロメチル) -5- (4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

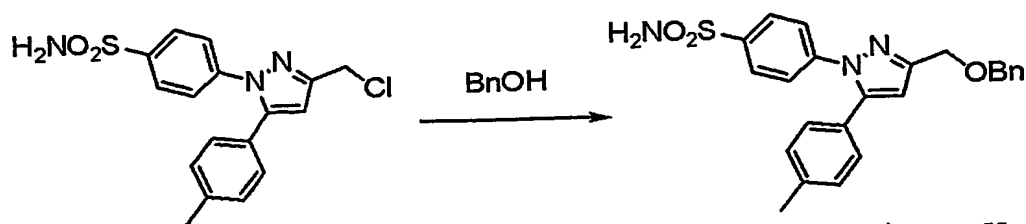
MS: 362/364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , APC I (MeOH)

4- [3- [(4-クロロブトキシ) メチル] -5- (4-メチルフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

MS: 434/436  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , APC I (MeOH)

【0145】

## 実施例 75



4-[3-(クロロメチル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (90 mg, 0.25 mmol) とベンジルアルコール (81 mg, 0.75 mmol) の THF (3 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%, 30 mg, 0.75 mmol) を加えた後、一晚加熱還流した。反応液を冷却後、10%塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2 → 1:1) で精製することにより、4-[3-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (37 mg, 33%) を液体として得た。

MS: 448 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0146】

実施例 76

実施例 75 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

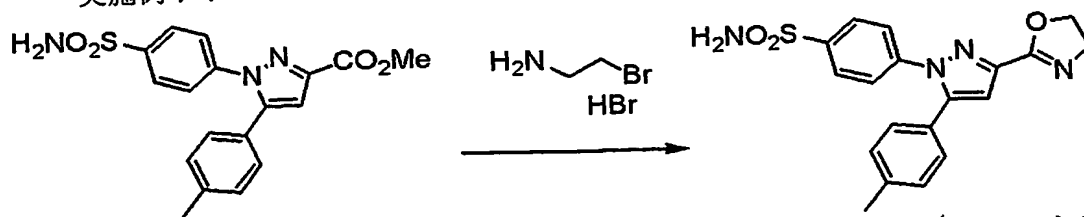
【0147】

【表 26】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等   |
|-----|-----|---|
| 76  |     | MS: 402 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |

【0148】

実施例 77

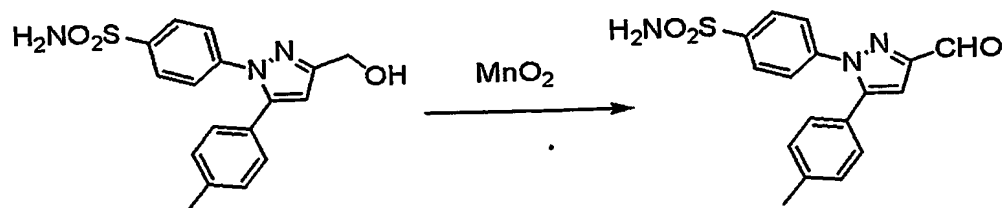


メチル 1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (357 mg, 1.0 mmol)、2-プロモエチルアミン臭酸塩 (287 mg, 1.40 mmol)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (203 mg, 1.50 mmol)、トリエチルアミン (0.42 ml, 3.00 mmol) および 1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (288 mg, 1.50 mmol) の DMF (5 ml) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1 → 30:1) で精製することにより、4-[3-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (170 mg, 45%) を粉末として得た。

MS: 383  $[M+H]^+$ , APCI (MeOH)

【0149】

実施例 78

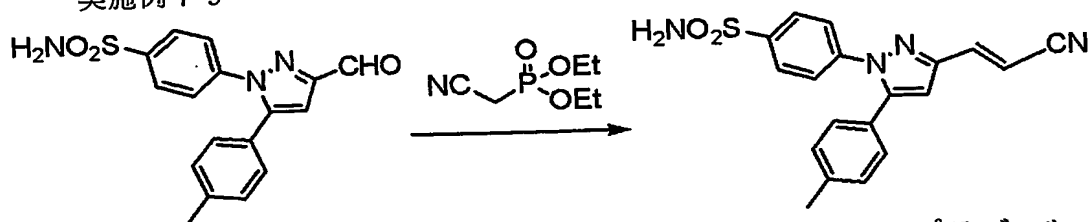


4-[3-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (7.0 g, 0.020 mol) と二酸化マンガン (35 g, 0.10 mol) の THF (140 ml) 懸濁液を 1 時間加熱還流した。反応液を冷却後、不溶物を濾別し、酢酸エチルにて洗浄した後、濾液と洗液を合せて減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで粉末化し、4-[3-ホルミル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (4.8 g, 68%) を粉末として得た。

MS: 342  $[M+H]^+$ , APCI (MeOH)

【0150】

実施例 79



4-[3-ホルミル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (341 mg, 1.00 mmol) の THF (4 ml) 溶液にジエチル (シアノメチル) ホスフォナート (0.16 ml, 1.2 mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (135 mg, 1.2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1 → 30:1) で精製し、4-[3-[(E)-2-シアノビニル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (316 mg, 87%) を粉末として得た。

MS: 365  $[M+H]^+$ , APCI (MeOH)

【0151】

実施例 80、81

実施例 79 と同様反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

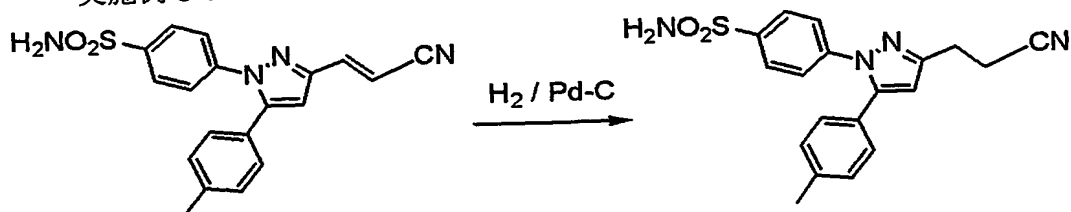
【0152】

【表 27】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等  |
|-----|-----|--|
| 80  |     | MS: 354 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 81  |     | MS: 340 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0153】

実施例 82

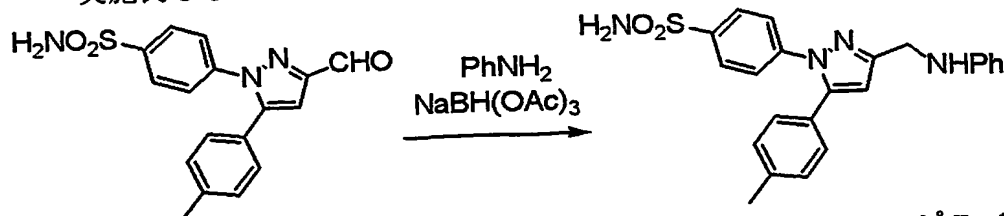


4-[3-[(E)-2-シアノビニル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (250 mg, 0.69 mmol) と 5% パラジウム炭素 (500 mg) のメタノール (8 ml) 懸濁液を水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。不溶物を濾別し、メタノールで洗浄後、濾液と洗液を合せて減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1 → 30:1) で精製し、4-[3-(2-シアノエチル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (169 mg, 79%) を粉末として得た。

MS: 367 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0154】

実施例 83



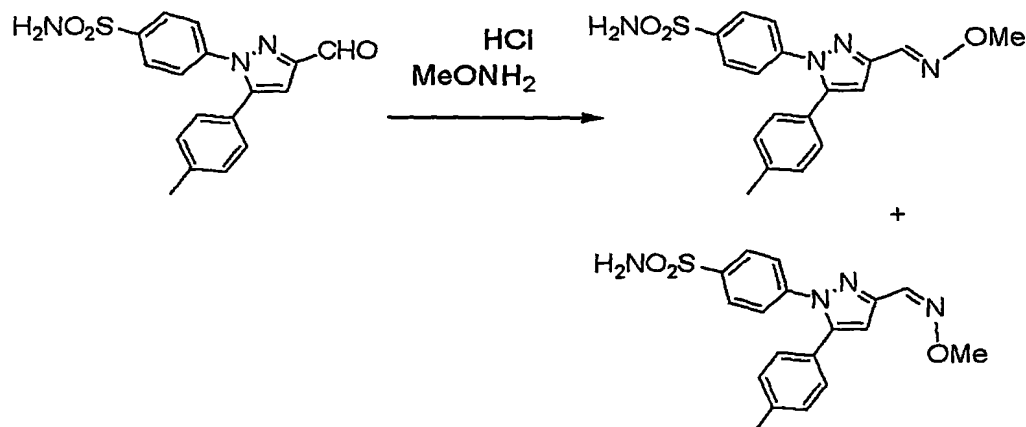
4-[3-ホルミル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (171 mg, 0.50 mmol) とアニリン (0.055 ml, 0.60 mmol) の THF (4 ml) 溶液に室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (223 mg, 1.0 mmol) を加え、一晩攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥した。

後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1→30：1）で精製し、4-[3-(アニリノメチル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド（157mg, 75%）を粉末として得た。

MS: 419  $[M+H]^+$ , APCI (MeOH)

【0155】

実施例 84



4-[3-(4-ホルミル-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド（341mg, 1.0mmol）、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（125mg, 1.5mmol）および炭酸ナトリウム（79mg, 0.75mmol）のエタノール（3ml）および水（3ml）混合液を3時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1→30：1）で精製し、粉末の4-[3-[(E)-(メトキシイミノ)メチル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド（トランス；280mg, 75%）および固体の4-[3-[(Z)-(メトキシイミノ)メチル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド（シス；93mg, 25%）を得た。

4-[3-[(E)-(メトキシイミノ)メチル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド

MS: 371  $[M+H]^+$ , APCI (MeOH)

4-[3-[(Z)-(メトキシイミノ)メチル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド

MS: 371  $[M+H]^+$ , APCI (MeOH)

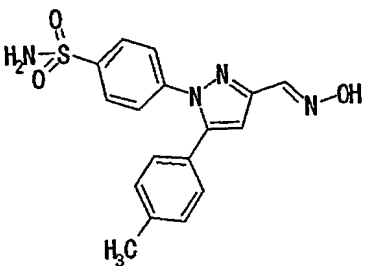
【0156】

実施例 85

実施例 84 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

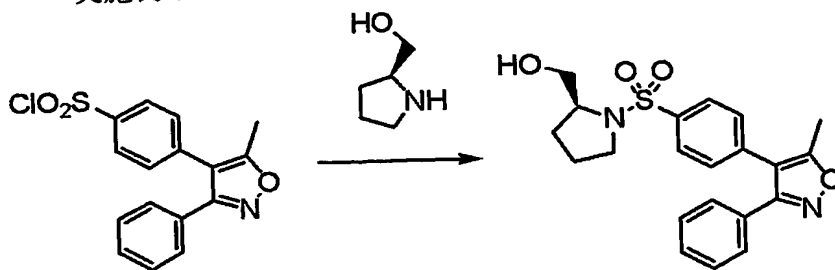
【0157】

【表 28】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等  |
|-----|---|--|
| 85  |  | MS: 357 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0158】

実施例 86



4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンゼンスルホニルクロ  
 リド (200 mg, 0.60 mmol) を THF (3 ml) に溶解し、78℃ に冷却した  
 。この溶液に S-(−)-プロピノール (182 mg, 1.80 mmol) を加えた後、  
 徐々に室温に戻し、室温で 6 時間攪拌した。酢酸エチル (8 ml) を加え、水 (3 ml)  
 、続いて飽和食塩水 (2 ml) で洗浄した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ  
 トグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 → 1:1) で精製し、((2S)-1-  
 [4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)フェニル]スルホニル  
 ピロリジン-2-イル)メタノール (232 mg, 97%) を液体として得た。  
 MS: 399 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0159】

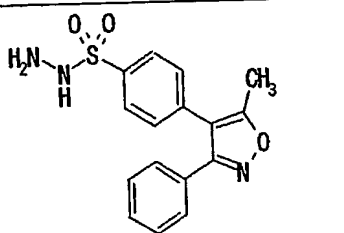
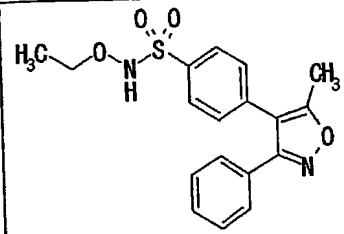
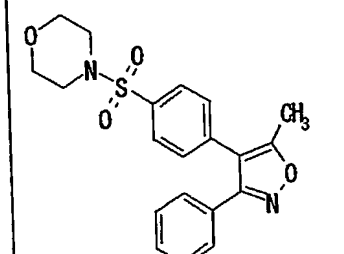
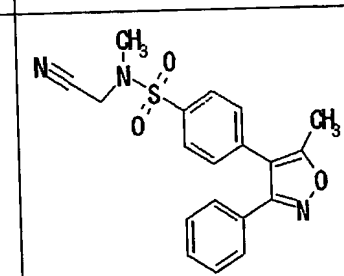
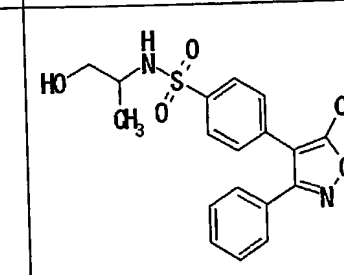
実施例 87~108

実施例 86 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0160】

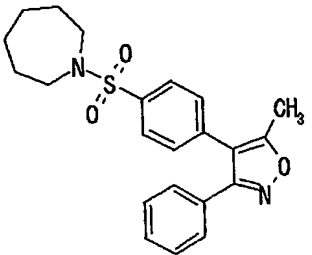
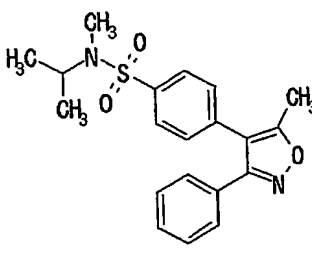
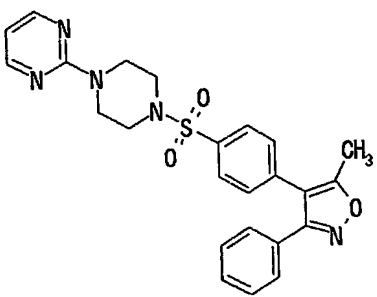
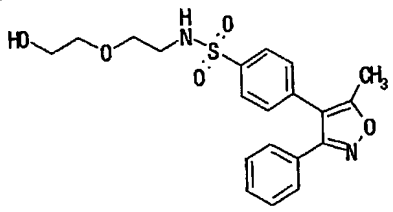


【表 29】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等   |
|-----|---|---|
| 87  |    | MS : 330 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 88  |    | MS : 359 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 89  |   | MS : 385 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 90  |  | MS : 368 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 91  |  | MS : 373 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

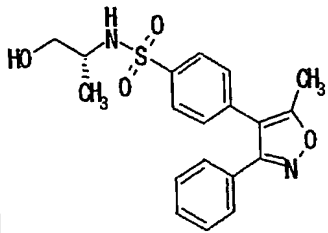
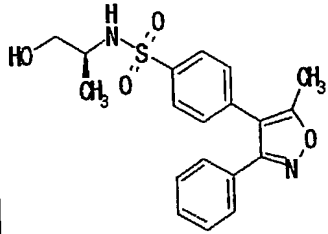
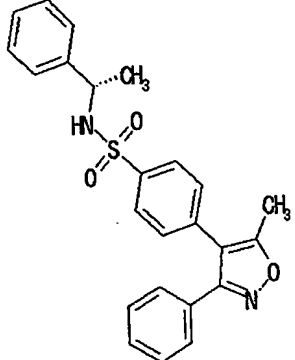
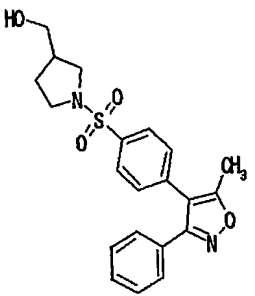
【0161】

【表 30】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                |
|-----|---|------------------------------------|
| 92  |    | MS : 397 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 93  |    | MS : 371 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 94  |   | MS : 462 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 95  |  | MS : 403 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

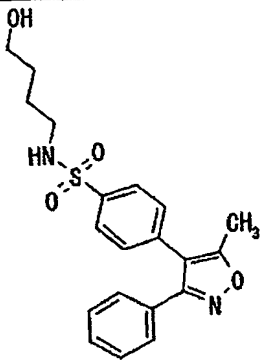
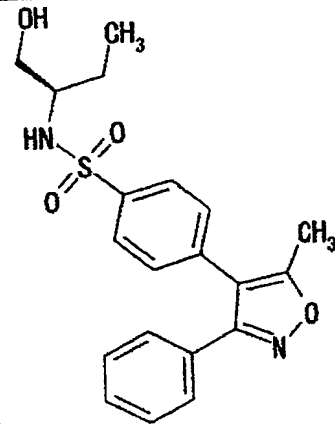
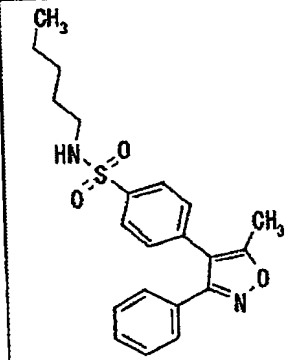
【0162】

【表 3 1】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                |
|-----|---|------------------------------------|
| 96  |    | MS : 373 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 97  |    | MS : 373 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 98  |   | MS : 419 [M+H]<br>+,<br>ESI        |
| 99  |  | MS : 399 [M+H]<br>+,<br>ESI        |

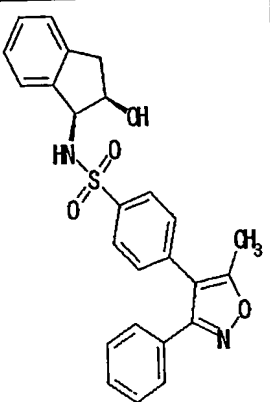
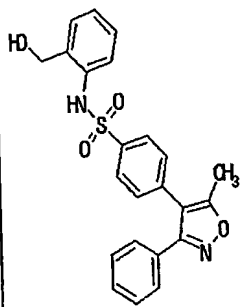
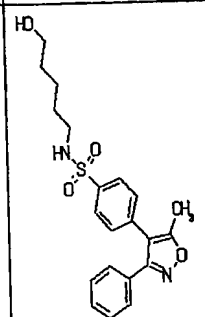
【0163】

【表 3 2】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                  |
|-----|---|--------------------------------------|
| 100 |    | MS : 387 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>ESI |
| 101 |   | MS : 387 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>ESI |
| 102 |  | MS : 385 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>ESI |

【0164】

【表 33】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                |
|-----|---|------------------------------------|
| 103 |    | MS: 447 [MH] <sup>+</sup> ,<br>ESI |
| 104 |    | MS: 421 [MH] <sup>+</sup> ,<br>ESI |
| 105 |  | MS: 401 [MH] <sup>+</sup> ,<br>ESI |

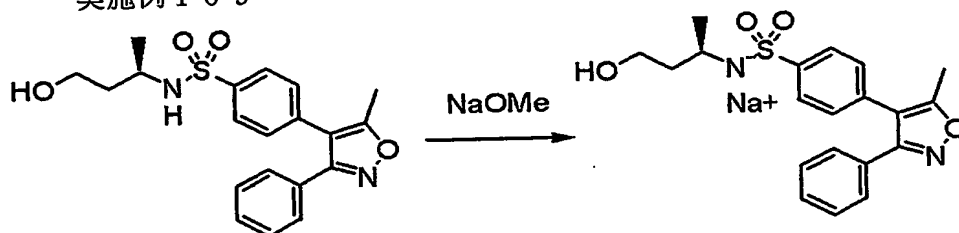
【0165】

【表 3 4】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等  |
|-----|-----|--|
| 106 |     | MS: 387 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH)     |
| 107 |     | MS: 373 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH)     |
| 108 |     | MS: 407/409 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

## 【0166】

## 実施例 109



N-[(1R)-3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(100mg, 0.26mmol)をメタノール(3ml)に溶解し、ナトリウムメチラート(0.5Mメタノール溶液, 0.51ml, 0.255mmol)を室温で加えて10分間攪拌した後、反応液を濃縮した。残渣にアセトンを加えて攪拌した後、析出した固体を濾取することにより、N-[(1R)-3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド・ナトリウム塩(96mg, 98%)を固体として得た。

MS: 385 [M-Na]<sup>-</sup>, ESI (MeOH)

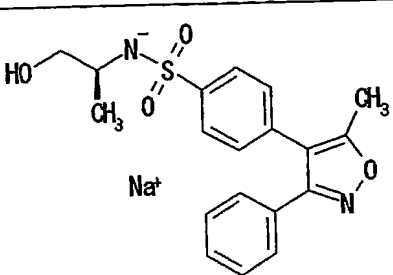
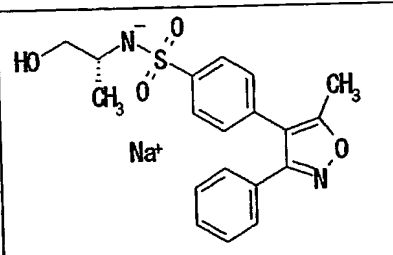
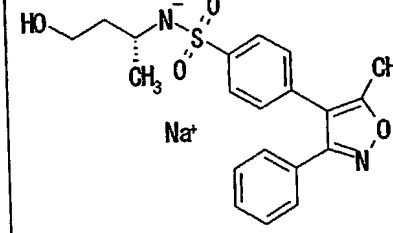
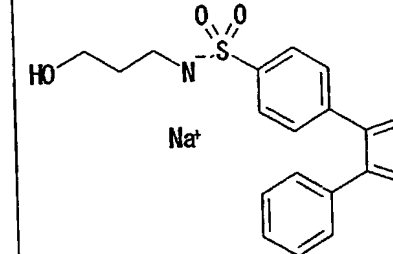
## 【0167】

## 実施例 110~113

実施例 109と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

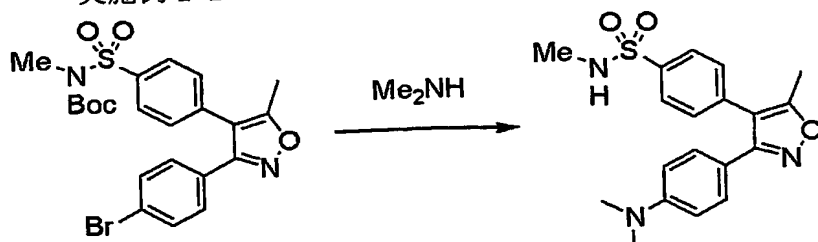
## 【0168】

【表 35】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等   |
|-----|---|---|
| 110 |    | MS: 371 [M-Na] <sup>-</sup> ,<br>ESI(MeOH)    |
| 111 |    | MS: 371 [M-Na] <sup>-</sup> ,<br>ESI(MeOH)    |
| 112 |   | MS: 385 [M-Na] <sup>-</sup> ,<br>ESI(MeOH)    |
| 113 |  | MS: 373 [M-Na+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0169】

実施例 114



tert-ブチル (4-[3-(4-プロモフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル]フェニル)スルホニル)メチルカルバメート (450 mg, 1.14 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (110 mg, 0.12 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル (90 mg, 0.23 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド (220 mg, 2.29 mmol) のトルエン (15 ml) 懸濁液にジメチルアミンのTHF溶液 (2 M, 2.9 ml, 5.80 mmol) を室温で加えた後、封管し80℃に加熱して20時間攪

拌した。懸濁液を酢酸エチル／水に注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝95：5→50：50）で精製し、4-〔3-〔4-（ジメチルアミノ）フェニル〕-5-メチルイソキサゾール-4-イル〕-N-メチルベンゼンスルホンアミド（154mg, 47%）を固体として得た。

MS: 372 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

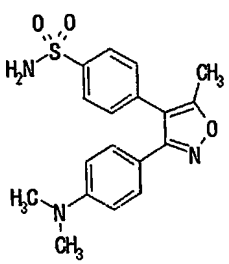
【0170】

実施例115

実施例114と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

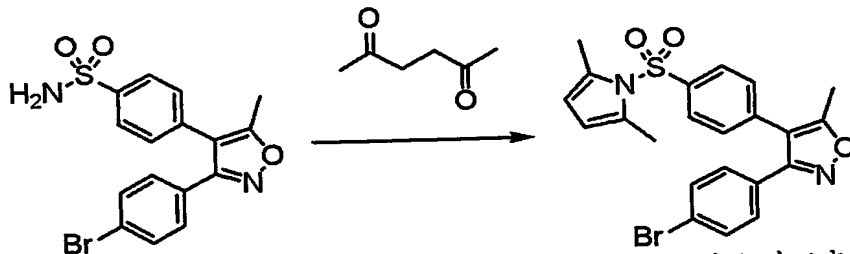
【0171】

【表36】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等  |
|-----|---|--|
| 115 |  | MS: 358 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0172】

実施例116



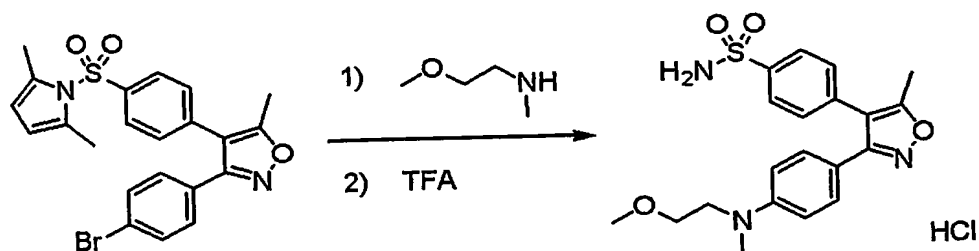
4-〔3-（4-ブロモフェニル）-5-メチルイソキサゾール-4-イル〕ベンゼンスルホンアミド（3.70g, 9.4mmol）、アセトニルアセトン（4.4ml, 37.5mmol）のトルエン（100ml）懸濁液にp-トルエンスルホン酸一水和物（0.18g, 0.9mmol）を室温で加えた後、Dean-Stark水分離器を取り付けた還流冷却管を装着し、15時間加熱還流した。放冷後、反応液に酢酸エチル（100ml）を加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、3-（4-ブロモフェニル）-4-〔4-〔（2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル）スルホニル〕フェニル〕-5-メチルイソキサゾール（3.11g, 70%）を固体として得た。

MS: 471/473 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0173】

実施例117





3-(4-ブロモフェニル)-4-{4-[(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)スルホニル]フェニル}-5-メチルイソキサゾール (200 mg, 0.42 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (40 mg, 0.04 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル (35 mg, 0.09 mmol) および炭酸セシウム (280 mg, 0.86 mmol) の1,4-ジオキサン (4 ml) およびtert-ブチルアルコール (2 ml) 懸濁液にN-(2-メトキシエチル)メチルアミン (60 mg, 0.67 mmol) を室温で加えた後、マイクロウェーブ照射下、100℃に加熱して1時間半撹拌した。懸濁液を酢酸エチルで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5→65:35)で精製し、固体を得た。この固体をトリフルオロ酢酸 (3 ml)、水 (1 ml) に溶解し、60℃に加熱して6時間撹拌した。放冷後、反応液を飽和重曹水 (25 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3×10 ml)。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10→30:70)で精製し、液体を得た。この液体のメタノール (0.5 ml) 溶液に4N塩酸-ジオキサン溶液 (2.0 ml) を室温で加えた後、20分間撹拌した。反応液を濃縮し4-(3-{4-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]フェニル}-5-メチルイソキサゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩 (92 mg, 54%) を固体として得た。

MS: 402 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

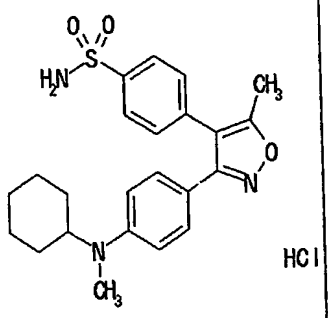
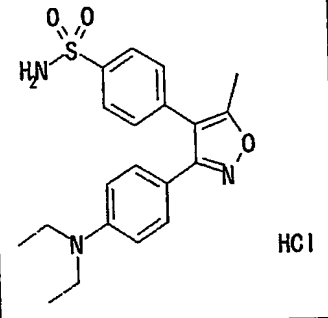
【0174】

実施例118、119

実施例117と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

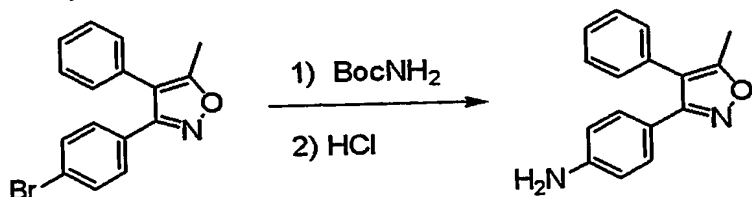
【0175】

【表 37】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等  |
|-----|---|--|
| 118 |  | MS: 426 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 119 |  | MS: 386 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

## 【0176】

実施例 120

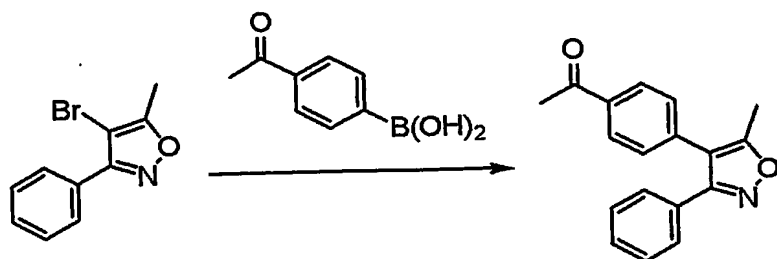


3-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-4-フェニルイソキサゾール (200 mg, 0.64 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (60 mg, 0.07 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル (50 mg, 0.13 mmol)、tert-ブチルカーバメート (115 mg, 0.98 mmol) のトルエン (5 ml) 懸濁液にナトリウム フェノキシド (115 mg, 0.99 mmol) を室温で加えた後、マイクロウェーブ照射下、100℃に加熱して1時間攪拌した。懸濁液を酢酸エチル/水に注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 → 75:25) で精製し固体を得た。この固体を4N塩酸-ジオキサン溶液 (5 ml) に溶解し、室温で16時間攪拌した。反応液を飽和重曹水 (50 ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3×10 ml)。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 95:5 → 50:50) で精製し、[4-(5-メチル-4-フェニルイソキサゾール-3-イル)フェニル]アミン (116 mg, 73%) を固体として得た。

251 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

## 【0177】

実施例 121



4-ブロモ-5-メチル-3-フェニルイソキサゾール (200 mg, 0.84 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (60 mg, 0.09 mmol) の 1, 2-ジメトキシエタン (5 ml) 懸濁液に炭酸ナトリウム水溶液 (2 M, 1.3 ml, 2.60 mmol) を室温で加えた後、マイクロウェーブ照射下、100℃に加熱して2時間半撹拌した。懸濁液を酢酸エチル/水に注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 98 : 2 → 65 : 35) で精製し、1-[4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル) フェニル] エタノン (189 mg, 81%) を液体として得た。  
MS: 278 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

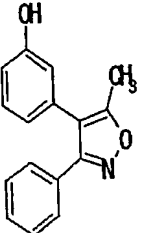
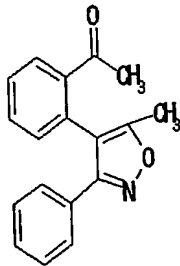
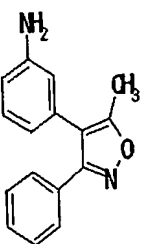
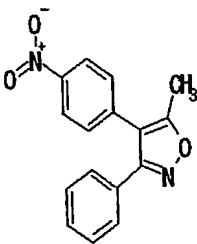
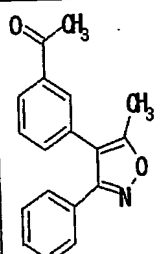
【0178】

実施例 122 ~ 134

実施例 121 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

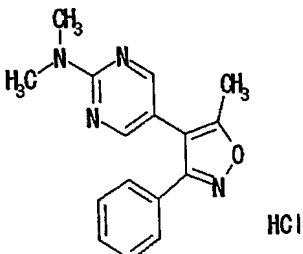
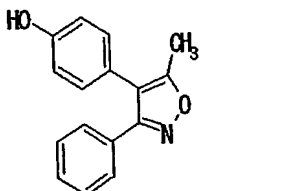
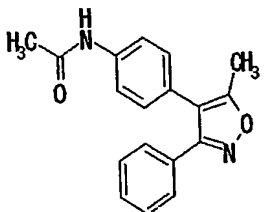
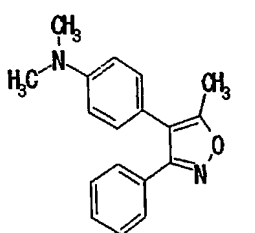
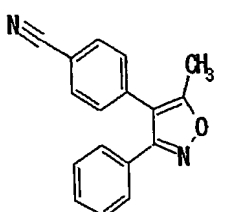
【0179】

【表 38】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等  |
|-----|---|--|
| 122 |    | MS: 252 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 123 |    | MS: 278 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 124 |   | MS: 251 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 125 |  | MS: 281 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 126 |  | MS: 278 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0180】

【表 39】

| 実施例 | 構造式  | 恒数等   |
|-----|--|---|
| 127 | <br>HCl | MS : 281 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 128 |         | MS : 252 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 129 |         | MS : 298 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 130 |       | MS : 279 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 131 |       | MS : 261 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

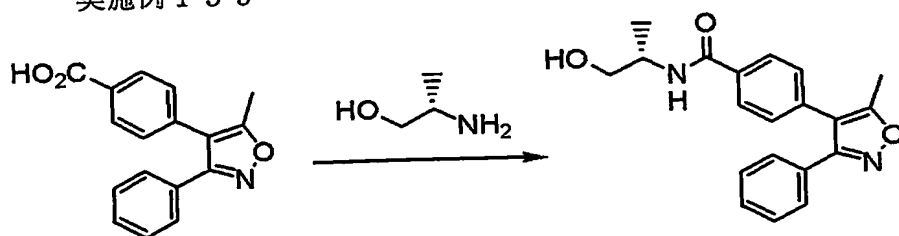
【0181】

【表 40】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等  |
|-----|-----|--|
| 132 |     | MS : 280 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |
| 133 |     | MS : 266 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |
| 134 |     | MS : 266 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |

## 【0182】

実施例 135



4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)安息香酸(100mg, 0.36mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド(72mg, 0.38mmol)をDMF(3ml)に溶解し、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(45mg, 0.39mmol)を0℃に加え、徐々に室温に戻し室温で一晩攪拌した。酢酸エチル(100ml)を加え、飽和重曹水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をヘキサンで結晶化し、濾取した。この結晶を酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をヘキサンで結晶化し、濾取した。この結晶をDMF(3ml)に溶解し78℃に冷却し、この溶液にS-アラニノール(30mg, 0.4mmol)を加えた後、徐々に室温に戻し室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル(20ml)を加え10%クエン酸水溶液、水で洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5→80:20)で精製し、N-[(1S)-2-ヒドロキシー-1-メチルエチル]-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンズアミド(105mg, 87%)を固体として得た。  
MS: 337 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

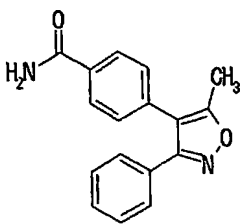
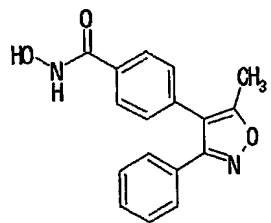
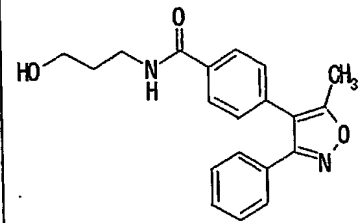
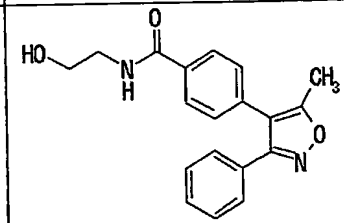
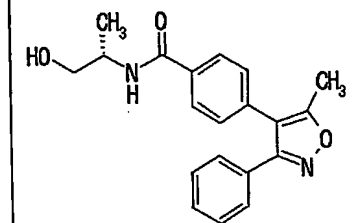
## 【0183】

実施例 136~148

実施例 135 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

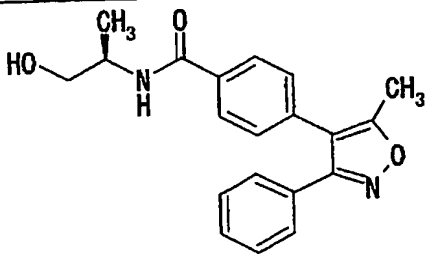
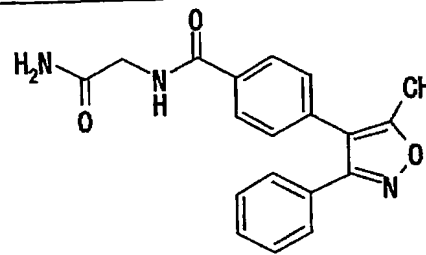
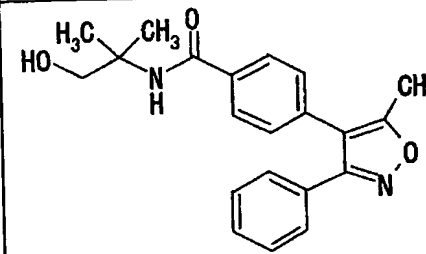
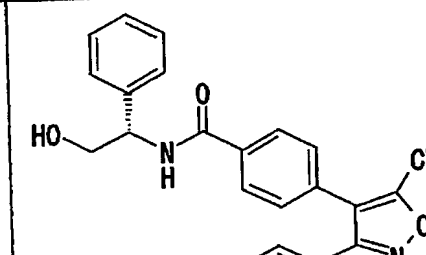
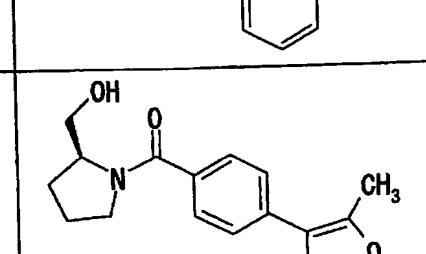
【0184】

【表 41】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                |
|-----|---|------------------------------------|
| 136 |    | MS : 279 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 137 |    | MS : 295 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 138 |   | MS : 337 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 139 |  | MS : 323 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 140 |  | MS : 337 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

【0185】

【表 4 2】

| 実施例   | 構造式   | 恒数等                              |
|-------|---|----------------------------------|
| 1 4 1 |    | MS : 337 [M+H] +,<br>APCI (MeOH) |
| 1 4 2 |    | MS : 336 [M+H] +,<br>APCI (MeOH) |
| 1 4 3 |   | MS : 351 [M+H] +,<br>APCI (MeOH) |
| 1 4 4 |  | MS : 399 [M+H] +,<br>APCI (MeOH) |
| 1 4 5 |  | MS : 363 [M+H] +,<br>APCI (MeOH) |

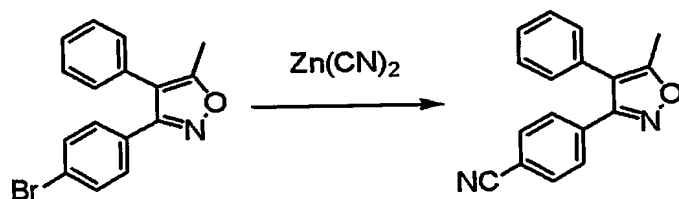
【0186】



【表 4 3】

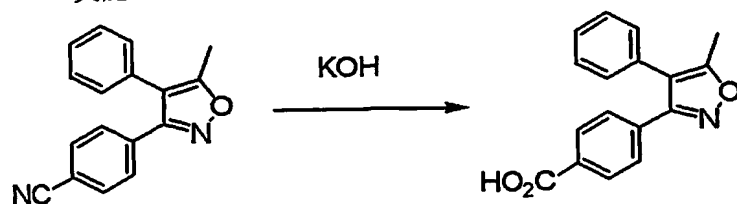
| 実施例 | 構造式 | 恒数等                                      |
|-----|-----|--|
| 146 |     | MS:367[M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 147 |     | MS:351[M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 148 |     | MS:280[M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0187】  
実施例 149



3-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-4-フェニルイソキサゾール (5.00 g, 15.9 mmol)、シアン化亜鉛 (1.88 g, 16.0 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.85 g, 1.60 mmol) の DMF (80 ml) 懸濁液をマイクロウェーブ照射下、175℃に加熱して5分間攪拌した。懸濁液を酢酸エチル/水に注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製し、4-(5-メチル-4-フェニルイソキサゾール-3-イル)ベンゾニトリル (2.95 mg, 71%) を粉末として得た。  
MS: 261 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0188】  
実施例 150



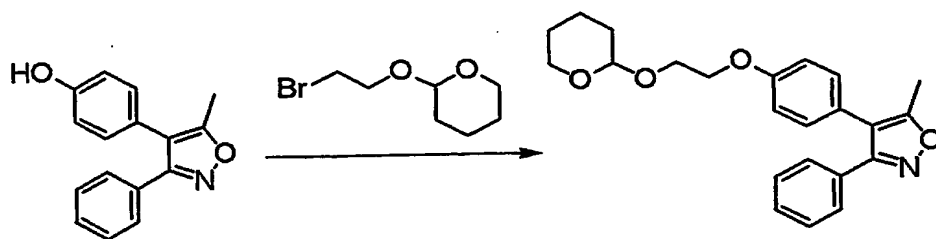
4-(5-メチル-4-フェニルイソキサゾール-3-イル)ベンゾニトリル (2.0

0 g, 7.7 mmol) と粉末水酸化カリウム (2.40 g, 42.8 mmol) の 1-プロパノール (50 ml) 懸濁液を 14 時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮した。残渣に 1 N 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10 : 1) で精製し、4-(5-メチル-4-フェニルイソキサゾール-3-イル) 安息香酸 (2.01 mg, 94%) を粉末として得た。

MS: 278  $[M-H]^-$ , ESI (MeOH)

【0189】

実施例 151

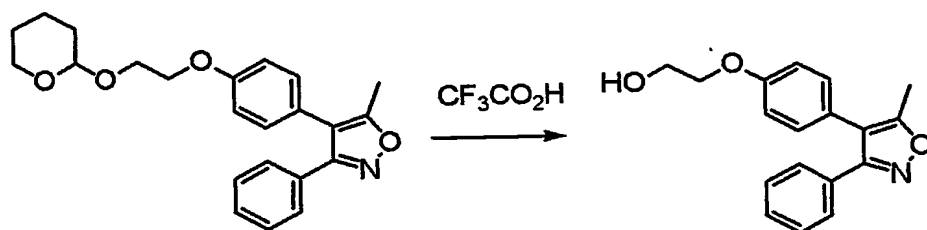


4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)フェノール (150 mg, 0.60 mmol) を DMF (3 ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム (27 mg, 0.68 mmol) を室温に加えた。10 分後、2-(2-(4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)フェノキシ)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (137 mg, 0.66 mmol) を室温に加え、一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル (200 ml) を加え、水で洗浄した後、芒硝で乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 90 : 10 → 0 : 100) で精製することにより、5-メチル-3-フェニル-4-[4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル]イソキサゾール (141 mg, 62%) を油状物として得た。

MS: 380  $[M+H]^+$ , APCI (MeOH)

【0190】

実施例 152

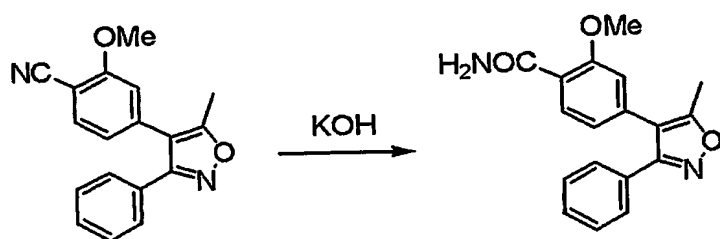


5-メチル-3-フェニル-4-[4-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]フェニル]イソキサゾール (140 mg, 0.37 mmol) をトリフルオロ酢酸 (4 ml) に溶解し、室温で 6 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 90 : 10 → 0 : 100) で精製することにより、2-[4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)フェノキシ]エタノール (52 mg, 47%) を粉末として得た。

MS: 296  $[M+H]^+$ , APCI (MeOH)

【0191】

実施例 153



2-メトキシ-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンゾニトリル (109 mg, 0.377 mmol) の *tert*-ブタノール溶液 (4.0 ml) に、粉末水酸化カリウム (197 mg, 3.50 mmol) を加え、攪拌しながら5時間に、加熱還流した。反応液を冷却後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製し、2-メトキシ-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンズアミド (273 mg, 73%) を固体として得た。  
MS: 309 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0192】

実施例 154

実施例 153 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

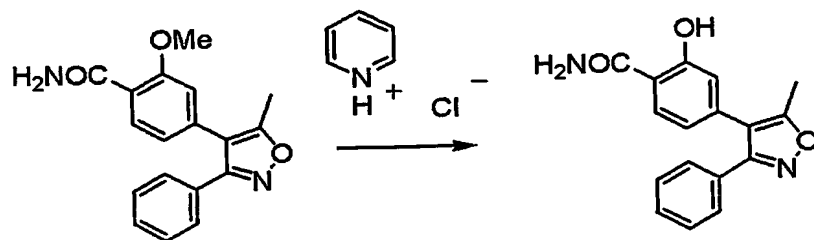
【0193】

【表 44】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等   |
|-----|-----|---|
| 154 |     | MS: 309 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |

【0194】

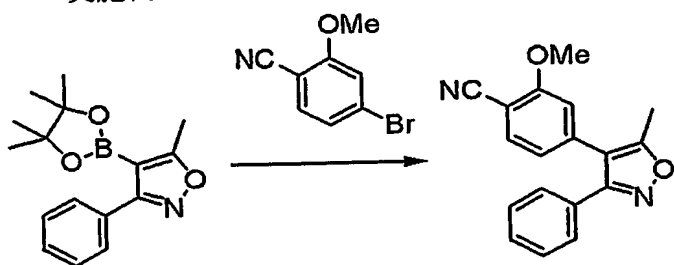
実施例 155



2-メトキシ-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンズアミド (45 mg, 0.146 mmol) に塩化ピリジニウム (270 mg, 2.34 mmol) を加え、攪拌しながら2時間190℃で加熱した。反応物に水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、2-ヒドロキシ-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンズアミド (34.9 mg, 81%) を固体として得た。  
MS: 293 [M-H]<sup>-</sup>, ESI (MeOH)

【0195】

## 実施例 156



5-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール (605 mg, 2.12 mmol)、4-ブロモ-2-メトキシベンズニトリル (300 mg, 1.415 mmol)、酢酸パラジウム (31.7 mg, 0.142 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'- (N,N-ジメチルアミノ) ビフェニル (111 mg, 0.283 mmol)、リン酸カリウム (901 mg, 4.245 mmol) のトルエン (7.0 ml) 懸濁液を、24時間加熱しながら攪拌した。懸濁液を酢酸エチル/水に注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) で精製し、2-メトキシ-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンズニトリル (188 mg, 46%) を固体として得た。  
MS: 291 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0196】

## 実施例 157

実施例 156 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

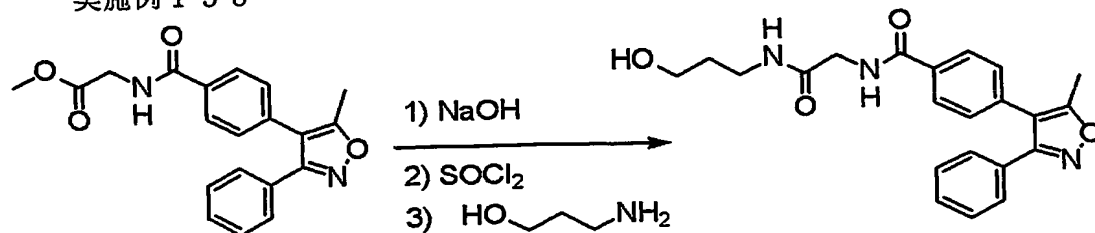
【0197】

【表 45】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等   |
|-----|-----|---|
| 157 |     | MS: 291 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |

【0198】

## 実施例 158



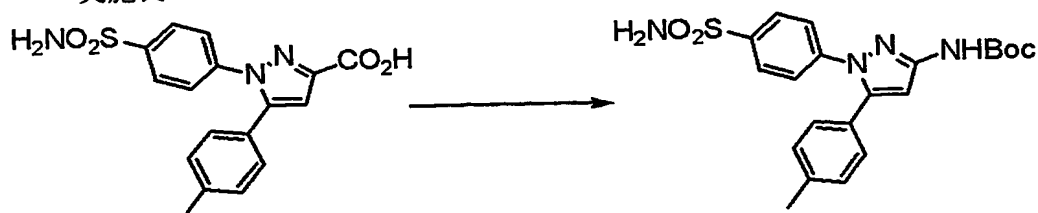
メチル-N-[4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンゾイル]グリシネート (138 mg, 0.39 mmol) をメタノール (1 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (945 μl) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、10%塩酸-酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、N-[4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンゾイル]グリシンの粗生成物を得た。得られた粗生成物を単離せず

、塩化チオニルを加えて2時間還流した。反応液を濃縮し、ジクロロメタン(2ml)に希釈し、3-アミノ-1-プロパノール(59mg, 79mmol)とトリエチルアミン(80mg, 79mmol)のジクロロメタン溶液に-78℃で滴下し、さらに室温で晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を精製することにより、N-[(3-ヒドロキシプロピルアミノ)カルボニルメチル]-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンズアミド(56mg, 36%)を粉末として得た。

MS: 394 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0199】

実施例159

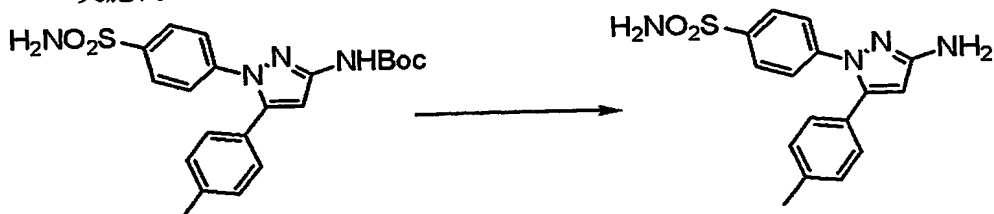


1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(2.14g, 6mmol)、ジフェニルホスホニルアジド(1.55ml, 7.2mmol)、トリエチルアミン(1.00ml, 7.2mmol)のtert-ブタノール(30ml)、1,4-ジオキサン(30ml)溶液を16時間加熱還流した。反応液に氷冷後、酢酸エチルおよび水を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1→20:1)で精製し、1-(4-アミノスルホニルフェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール(569mg, 22%)を固体として得た。

MS: 429 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0200】

実施例160

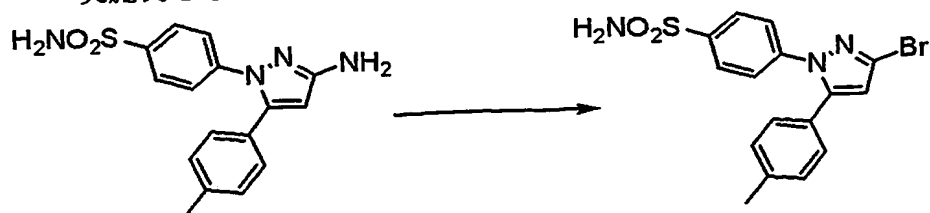


1-(4-アミノスルホニルフェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール(510mg, 1.19mmol)のクロロホルム溶液(5ml)にトリフルオロ酢酸を(2ml)加えて攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和重曹水を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加えて懸濁し、析出した固体を濾取することにより3-アミノ-1-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール(295mg, 75%)を固体として得た。

MS: 329 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0201】

実施例161



3-アミノ-1-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール

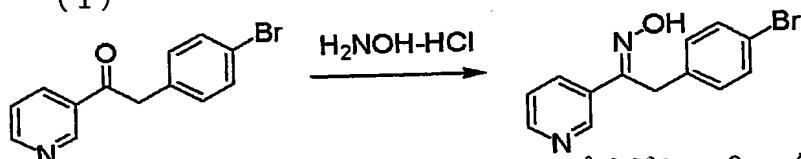
H-ピラゾール (66 mg, 0.2 mmol) に水 (2 ml)、48% HBr 水溶液 (1 ml) を加えた。混合物に亜硝酸ナトリウム (17 mg, 0.24 mmol) の水溶液 (0.5 ml)、アセトニトリル (2 ml) を氷冷下に加え、10分攪拌した。得られた反応液に CuBr (43 mg, 0.3 mmol) の48% HBr 水溶液 (0.5 ml) を室温で加えた後、80℃で30分攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび水を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 50:1) で精製し、1-[4-(アミノスルホニル)フェニル]-3-ブromo-5-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール (33 mg, 39%) を得た。

MS: 392/394 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0202】

実施例162

(1)

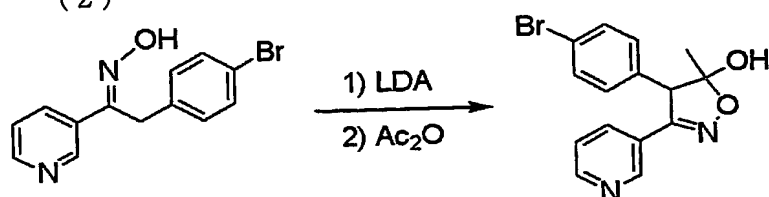


2-(4-ブromoフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン (8.00 g, 27.5 mmol)、塩酸ヒドロキシラミン (2.00 g, 28.8 mmol)、炭酸水素ナトリウム (2.45 g, 29.2 mmol) のエタノール (70 ml) および水 (10 ml) の懸濁液を、60℃に加熱しながら3時間攪拌した。溶媒を除去してから残渣に酢酸エチル/水を注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製することにより、2-(4-ブromoフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン オキシム (7.95 g, 94%) を粉末として得た。

MS: 291/293 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0203】

(2)

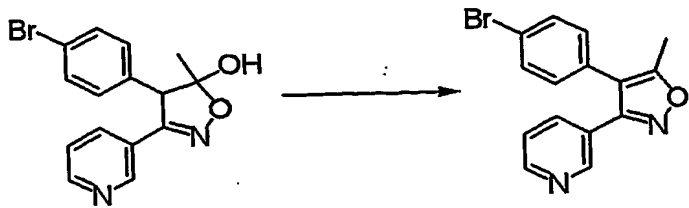


2-(4-ブromoフェニル)-1-ピリジン-3-イルエタノン オキシム (4.0 g, 13.7 mmol) を THF (40 ml) に溶解し、-60℃にてリチウムジイソプロピルアミド 2 mol 溶液 (ヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液) (15.1 ml, 30.2 mmol) を滴下した。滴下後、反応溶液を-30℃にし無水酢酸 (1.55, 16.4 mmol) を一気に加え室温で1時間攪拌後、反応液を酢酸エチル/水に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製することにより、4-(4-ブromoフェニル)-5-メチル-3-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-オール (2.54 g, 56%) を粉末として得た。

MS: 333/335 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0204】

(3)

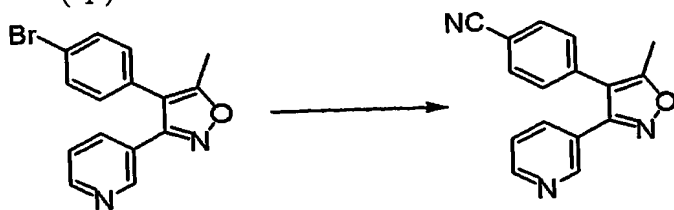


4-(4-ブロモフェニル)-5-メチル-3-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-オール (2.5 g, 7.6 mmol)、p-トルエンスルホン酸-水和物 (1.7 g, 9.1 mmol)、のメタノール (25 ml) 懸濁液を、24 時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、酢酸エチル/飽和重曹水を加えて抽出し、間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、酢酸エチル/飽和重曹水を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製し、3-[4-(4-ブロモフェニル)-5-メチルイソキサゾール-3-イル]ピリジン (1.9 g, 78%) を液体として得た。

MS: 315/317 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0205】

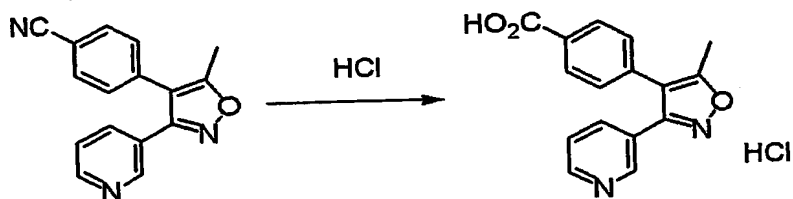
(4)



上記 (3) で得られた化合物を実施例 149 と同様に反応・処理することにより、4-(5-メチル-3-(3-ピリジル)イソキサゾール-4-イル)ベンゾニトリルを得た。

MS: 262 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

(5)



上記 (4) で得られた化合物を実施例 150 において水酸化カリウムの代わりに 6 N 塩酸を用いて同様に反応・処理することにより、4-(5-メチル-3-(3-ピリジル)イソキサゾール-4-イル)安息香酸を塩酸塩として得た。

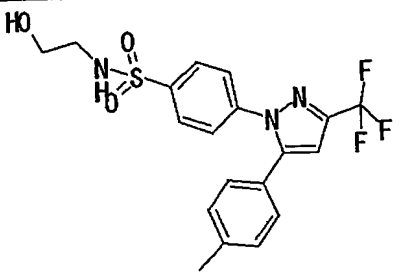
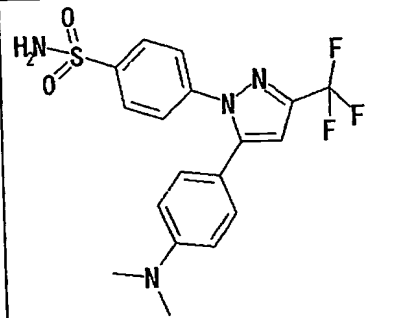
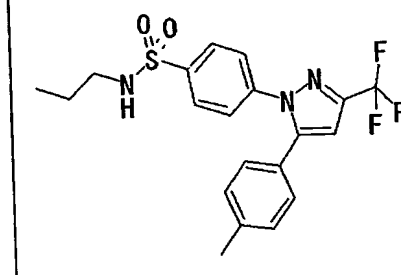
MS: 279 [M-H]<sup>-</sup>, ESI (MeOH)

【0206】

上記実施例と同様に反応・処理することにより、あるいは通常用いられる公知の方法により、以下の化合物を得た。

【0207】

【表 46】

| 実施例 | 構造式  | 恒数等                                |
|-----|--|------------------------------------|
| 163 |   | MS : 426 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 164 |   | MS : 411 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 165 |  | MS : 424 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

【0208】

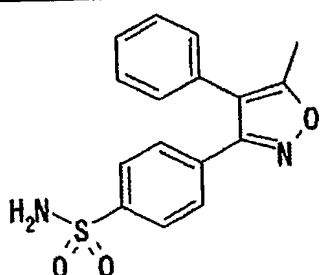
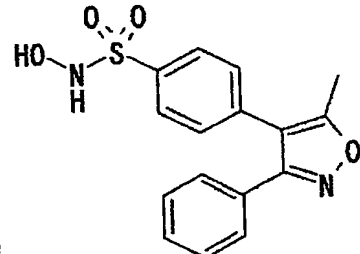
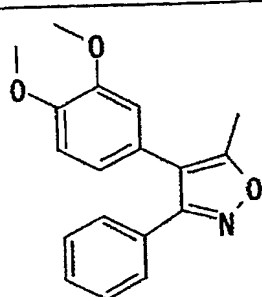


【表 47】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等  |
|-----|-----|--|
| 166 |     | MS: 327 [MH] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |
| 167 |     | MS: 424 [MH] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |
| 168 |     | MS: 410 [MH] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |
| 169 |     | 408/410 [MH] <sup>+</sup> +<br>APCI (MeOH) |

【0209】

【表 48】

| 実施例 | 構造式  | 恒数等  |
|-----|--|--|
| 170 |   | MS : 315 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |
| 171 |   | MS : 331 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |
| 172 |  | MS : 296 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |

【0210】

実施例 173、174 : ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.  
.), 40 巻、1347~1365 頁 (1997 年) に記載の化合物

【0211】

【表 49】

| 実施例 | 構造式 |
|-----|-----|
| 173 |     |
| 174 |     |

## 【0212】

実施例 175、176

4-ブプロモ-5-メチル-3-フェニルイソキサゾールを用いて、実施例 121 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

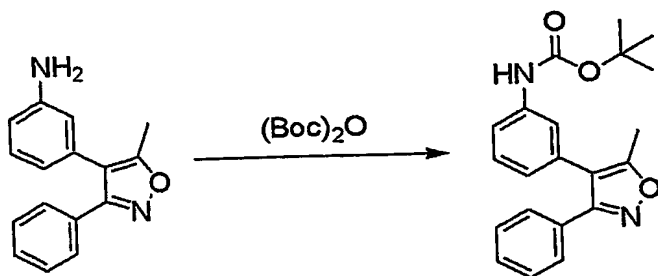
## 【0213】

【表 50】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等   |
|-----|-----|---|
| 175 |     | MS: 308 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH)                          |
| 176 |     | MS: 351 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(10mM AcONH <sub>4</sub> /MeOH) |

## 【0214】

実施例 177



[3-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)フェニル]アミン (500 mg, 2.00 mmol) を1,4-ジオキサン (5 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネートを室温で添加し、90℃で6時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、10%クエン酸溶液 (15 ml) を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 → 3:1) で精製することにより、tert-ブチル [3-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)フェニル]カーバメート (553 mg, 82%) を固体として得た。

MS: 351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , APCI (10 mM-AcONH<sub>4</sub>/MeOH)

【0215】

実施例 178

実施例 177 で得た化合物を実施例 151 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0216】

【表 51】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等  |
|-----|-----|--|
| 178 |     | MS: 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,<br>APCI(10mM-AcONH <sub>4</sub> /MeOH) |

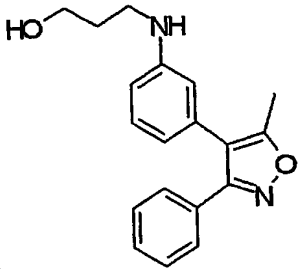
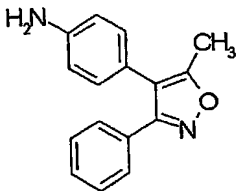
【0217】

実施例 179、180

実施例 176 および 178 で得られた化合物を実施例 28 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0218】

【表 52】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等  |
|-----|---|--|
| 179 |  | MS: 309 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 180 |  | MS: 287 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0219】

実施例 181～184

実施例 44 (1) で得られた化合物を実施例 44 (2) と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0220】

【表 53】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等                         |
|-----|-----|-----------------------------|
| 181 |     | MS : 454 [M+H]<br>+,<br>ESI |
| 182 |     | MS : 440 [M+H]<br>+,<br>ESI |
| 183 |     | MS : 454 [M+H]<br>+,<br>ESI |
| 184 |     | MS : 440 [M+H]<br>+,<br>ESI |

## 【0221】

実施例 185 ~ 187

5-メチル-3-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾールを用いて、実施例 156 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

## 【0222】

【表 5 4】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等  |
|-----|-----|--|
| 185 |     | MS: 295/297 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 186 |     | MS: 275 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH)     |
| 187 |     | MS: 300 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH)     |

## 【0223】

実施例 188、189

実施例 156 および実施例 185 で得られた化合物を実施例 150 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

## 【0224】

【表 5 5】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等                                     |
|-----|-----|---|
| 188 |     | MS: 308 [M-H] <sup>-</sup> ,<br>ESI     |
| 189 |     | MS: 312/314 [M-H] <sup>-</sup> ,<br>ESI |

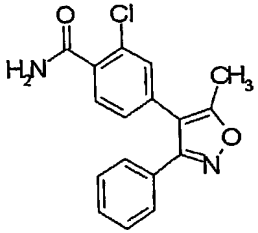
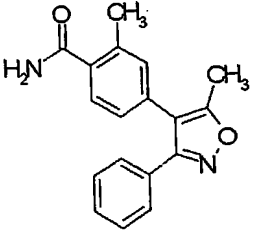
## 【0225】

実施例 190、191

実施例 185、186 で得られた化合物を実施例 153 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

## 【0226】

## 【表 56】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                    |
|-----|---|--|
| 190 |  | MS : 313/315 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 191 |  | MS : 293 [M+H] +,<br>APCI(MeOH)        |

## 【0227】

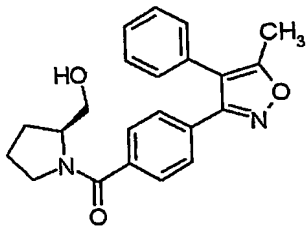
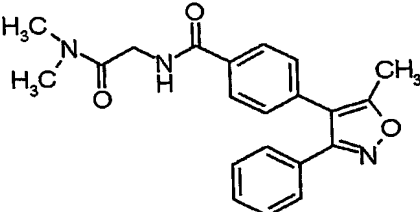
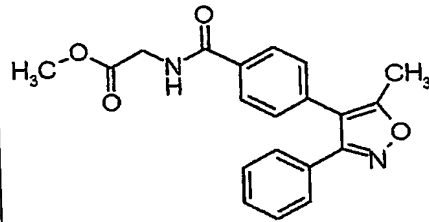
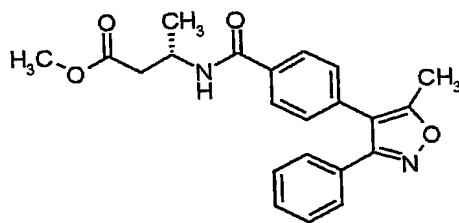
実施例 192 ~ 222

実施例 48 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

## 【0228】

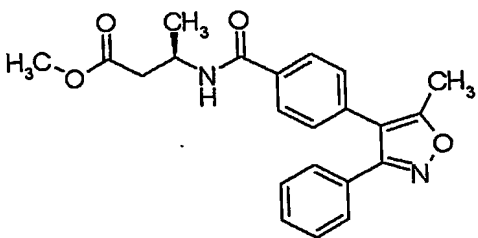
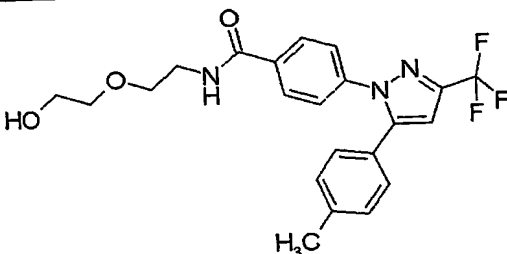
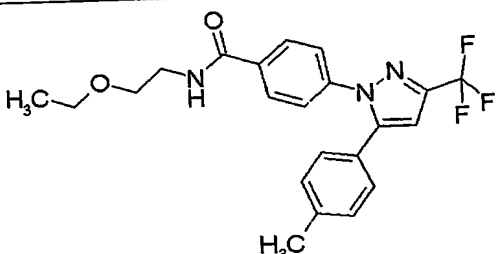
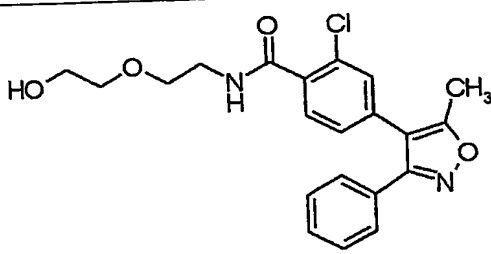


【表 57】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                |
|-----|---|------------------------------------|
| 192 |    | MS : 363 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 193 |    | MS : 364 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 194 |   | MS : 351 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 195 |  | MS : 379 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

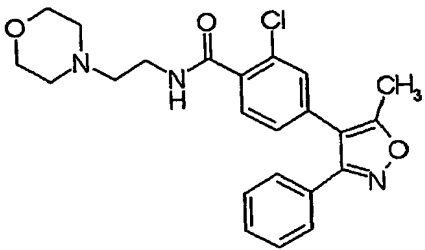
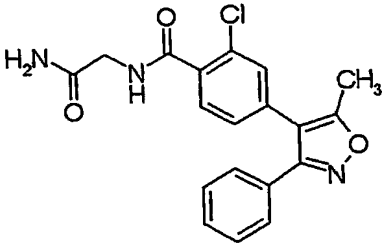
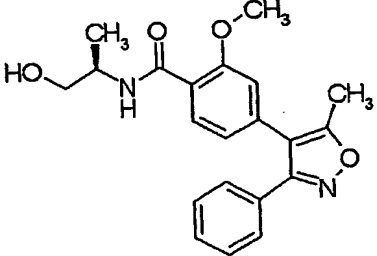
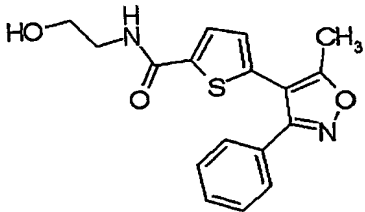
【0229】

【表 58】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                    |
|-----|---|--|
| 196 |    | MS : 379 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH)     |
| 197 |    | MS : 434 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH)     |
| 198 |   | MS : 418 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH)     |
| 199 |  | MS : 401/403<br>[M+H] +,<br>APCI(MeOH) |

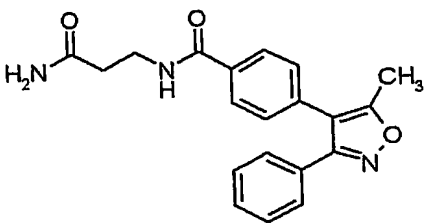
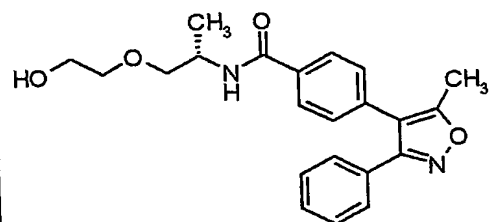
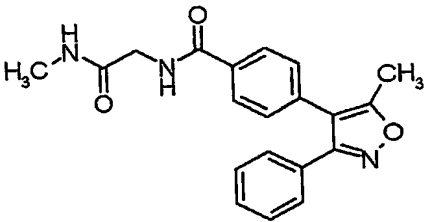
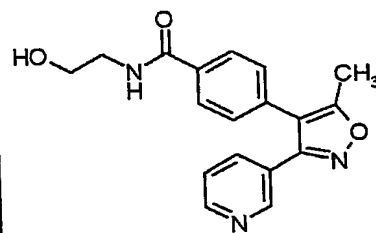
【0230】

【表 59】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                    |
|-----|---|--|
| 200 |    | MS : 426/428 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 201 |    | MS : 370/372 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 202 |   | MS : 367 [M+H] +,<br>APCI(MeOH)        |
| 203 |  | MS : 329 [M+H] +,<br>APCI(MeOH)        |

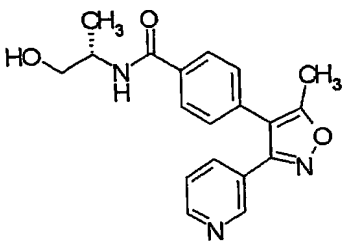
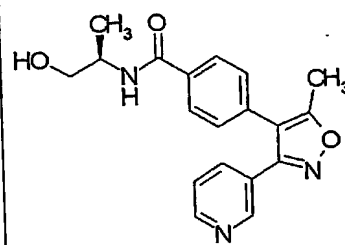
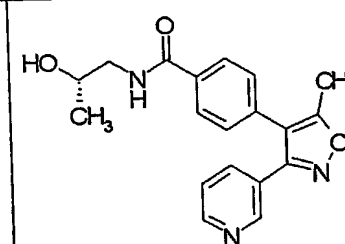
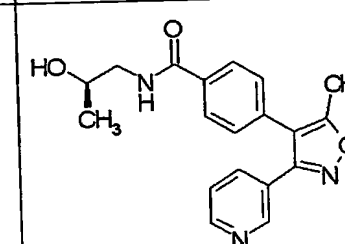
【0231】

【表 60】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                |
|-----|---|------------------------------------|
| 204 |    | MS : 350 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 205 |    | MS : 381 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 206 |   | MS : 350 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 207 |  | MS : 324 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

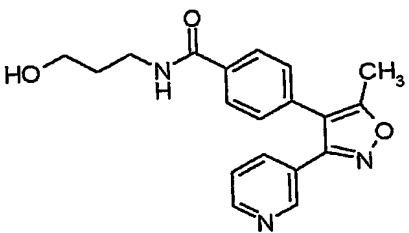
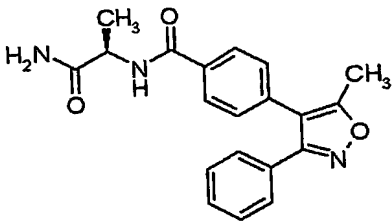
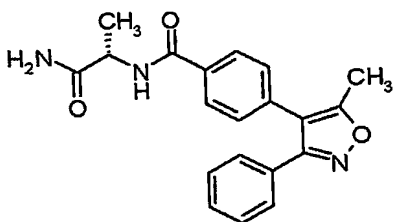
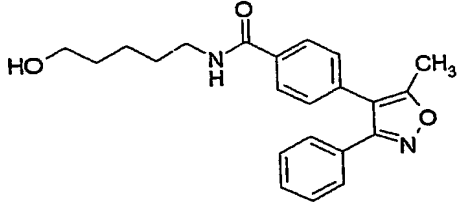
【0232】

【表 6 1】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                |
|-----|---|------------------------------------|
| 208 |    | MS : 338 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 209 |    | MS : 338 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 210 |   | MS : 338 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 211 |  | MS : 338 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

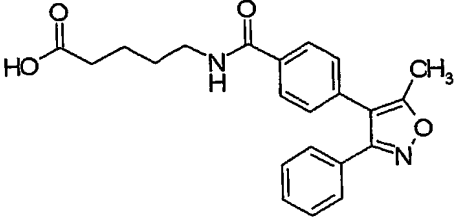
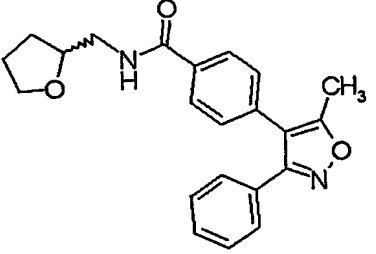
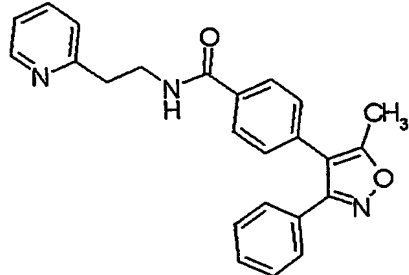
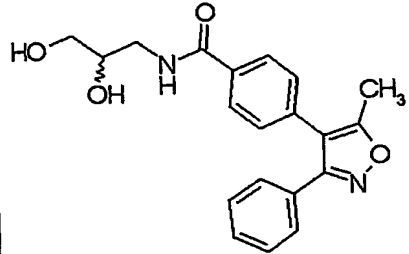
【0233】

【表 6 2】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                |
|-----|---|------------------------------------|
| 212 |    | MS : 338 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 213 |    | MS : 350 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 214 |   | MS : 350 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 215 |  | MS : 365 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

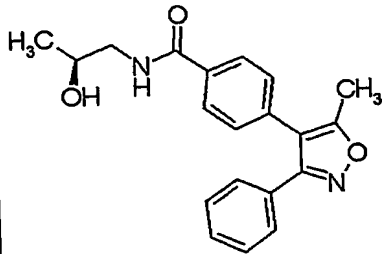
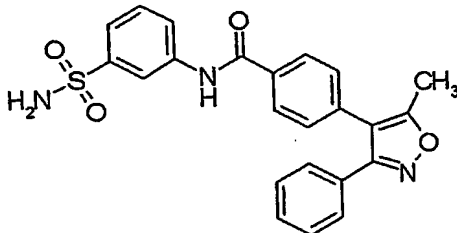
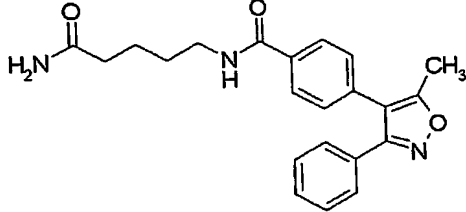
【0234】

【表 6 3】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                                  |
|-----|---|--------------------------------------|
| 216 |    | MS : 377 [M-H] <sup>-</sup> ,<br>ESI |
| 217 |    | MS : 363 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>ESI |
| 218 |   | MS : 384 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>ESI |
| 219 |  | MS : 353 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>ESI |

【0235】

【表 6 4】

| 実施例 | 構造式  | 恒数等                                |
|-----|--|------------------------------------|
| 220 |   | MS : 337 [M+H]<br>+,<br>ESI        |
| 221 |   | MS : 434 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |
| 222 |  | MS : 378 [M+H]<br>+,<br>APCI(MeOH) |

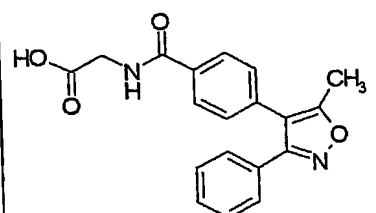
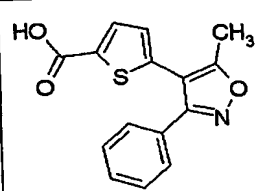
## 【0236】

実施例 223、224

実施例 187、実施例 194 の化合物を実施例 70 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

## 【0237】

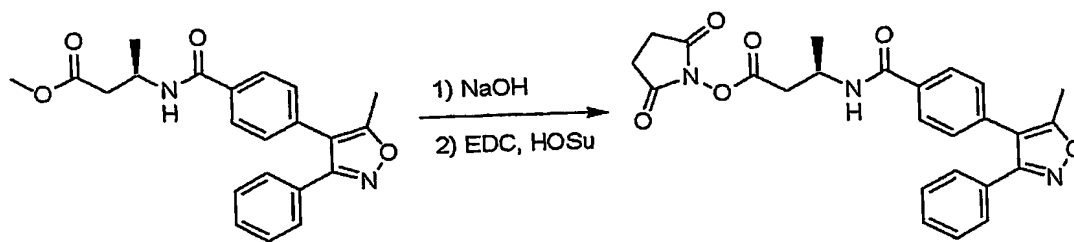
【表 6 5】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等                         |
|-----|---|-----------------------------|
| 223 |  | MS : 317 [M+H]<br>+,<br>ESI |
| 224 |  | MS : 284 [M+H]<br>+,<br>ESI |

## 【0238】

実施例 225





メチル (3R) - 3 - { [ (4 - (5 - メチル - 3 - フェニルイソキサゾール - 4 - イル) ベンゾイル) アミノ] ブタノエート (952 mg, 2.52 mmol) をメタノール (5 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml, 3.0 mmol) を 0℃ で添加し、2 時間室温で攪拌した。反応液を濃縮後、水 (60 ml) を加え、ジエチルエーテルにより洗浄した。水層を 10% 塩酸により pH 3 とし、酢酸エチルにより抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣に DMF (3 ml) を加え、続いて N-ヒドロキシスクシンイミド (290 mg, 2.52 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (482 mg, 2.52 mmol) を 0℃ で加え、徐々に室温に戻して室温で一晩攪拌した。酢酸エチル (100 ml) を加え、飽和重曹水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をヘキサンで結晶化して濾取し、N-{(1R)-3-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ]-1-メチル-3-オキソプロピル}-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル) ベンズアミド (875 mg, 75%) を固体として得た。

MS: 462 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0239】

実施例 226

実施例 225 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

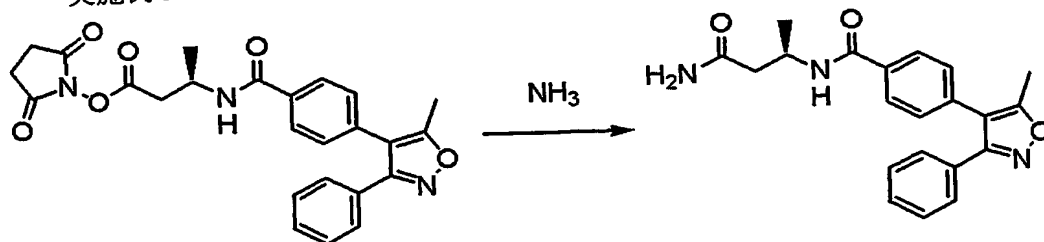
【0240】

【表 66】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等   |
|-----|-----|---|
| 226 |     | MS: 462 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI (MeOH) |

【0241】

実施例 227



N-{(1R)-3-[(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ]-1-メチル-3-オキソプロピル}-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル) ベンズアミド (100 mg, 0.22 mmol) を THF (5 ml) に溶解し、氷冷下、30% アンモニア水 (1 ml) を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液を酢酸エチ

ル／水に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝75：25→0：100）で精製し、N-〔（1R）-3-アミノ-1-メチル-3-オキシプロピル〕-4-（5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル）ベンズアミド（875mg, 75%）を固体として得た。

MS: 462 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

【0242】

実施例 228～230

実施例 227と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

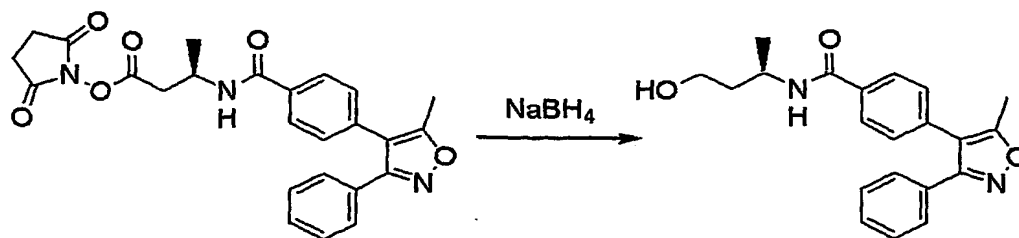
【0243】

【表 67】

| 実施例 | 構造式 | 恒数等  |
|-----|-----|--|
| 228 |     | MS: 364 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 229 |     | MS: 408 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |
| 230 |     | MS: 422 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0244】

実施例 231



N-〔（1R）-3-〔（2,5-ジオキソピロリジン-1-イル）オキシ〕-1-メチル-3-オキソプロピル〕-4-（5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル）ベンズアミド（100mg, 0.22mmol）をTHF（5ml）に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム（16mg, 0.42mmol）を0℃で加え、3時間室温で攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（2ml）を0℃で加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、芒硝で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→1：1）で精製することにより、N-[(1R)-3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-4-(5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)ベンズアミド（75mg, 99%）を固体として得た。

MS: 351 [M+H]<sup>+</sup>, APCI (MeOH)

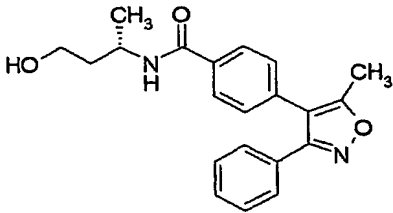
【0245】

実施例 232

実施例実施例 231 と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。

【0246】

【表 68】

| 実施例 | 構造式   | 恒数等  |
|-----|---|--|
| 232 |  | MS: 351 [M+H] <sup>+</sup> ,<br>APCI(MeOH) |

【0247】

実験例 1

〔ウサギ摘出膀胱標本における弛緩作用〕

ウサギ（体重2.0kg～3.5kg）から摘出した膀胱を直ちに氷冷したクレブス栄養液（118mM NaCl, 4.7mM KCl, 2.55mM CaCl<sub>2</sub>, 1.18mM MgSO<sub>4</sub>, 1.18mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 24.88mM NaHCO<sub>3</sub> 及び1.1mM グルコースを含有する）に浸漬し、周囲の結合組織を除去した。膀胱は内腔の膜状組織を除いた後、尿路に対して縦走する方向に幅3～4mmに切断し、縦走筋方向に全長約5mmの条片とした。

オルガンバスに、37℃に加温した95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを十分に通気したクレブス栄養液を満し、標本の上下端に綿糸を結び付け、一方をオルガンバス下端に、もう一方をストレインゲージトランスデューサーに固定した。等尺性に標本から発生する張力を測定し、ペンレコーダー上に連続的に記録した。標本は静止張力が2.0gとなるように伸長した。静止張力が安定した時点で、オルガンバス内にカリウムイオンの濃度が30mMとなるようにKCl溶液を添加し、標本を収縮させた。

安定した収縮を示した標本に、被検薬物は公比10で累積的にオルガンバスに添加し、用量-反応曲線を得た。薬物の添加開始直前の発生張力を0%弛緩、累積添加終了後、栄養液中に10<sup>-4</sup>Mババペリンを添加した際の発生張力を100%弛緩として、薬物添加によるそれぞれの標本の弛緩率を百分率で示し、被験薬の作用は弛緩率50%となる用量（IC<sub>50</sub>）（μM）として表し、実施例化合物のIC<sub>50</sub>値範囲（μM）を表1に示した。なお、A、BおよびCの範囲は以下の通りである。3μM ≥ C > 1μM ≥ B > 0.5μM ≥ A

【0248】

【表 69】

| 試験化合物   | IC <sub>50</sub> 値範囲 |
|---------|----------------------|
| 実施例 29  | C                    |
| 実施例 45  | C                    |
| 実施例 46  | C                    |
| 実施例 51  | C                    |
| 実施例 59  | C                    |
| 実施例 115 | A                    |
| 実施例 124 | C                    |
| 実施例 136 | A                    |
| 実施例 141 | A                    |
| 実施例 146 | C                    |
| 実施例 152 | B                    |
| 実施例 155 | C                    |

## 【0249】

## 実験例 2

〔ウレタン麻酔ラットの SP 誘発律動性収縮に対する作用〕

実験には、体重 200-300 g の SD 系雌性ラット（9-12 週齢）を使用した。ウレタン麻酔後（1.2 g/kg、皮下投与）、自発呼吸下にて両輸尿管および外尿道口より膀胱内にカニユーレを挿入した。他端は三方活栓を介して圧トランスデューサーおよびインフュージョンポンプに連結した。さらに頸部から血圧測定用カニユーレを左頸動脈に挿入した。薬液の静脈内投与用に左大腿静脈に、さらに Substance P の持続注入用に右大腿静脈にそれぞれカニユーレを挿入した。血圧、心拍数および膀胱内圧が安定した後、膀胱用カニユーレを介して約 0.6 ml の生理食塩水を負荷した。約 10 分後に微量注入器を用いて Substance P の静脈内への持続注入（0.33 μg/kg/min）を開始した。必要に応じて膀胱内の生理食塩水の量を増減して安定した律動性収縮を誘導した。膀胱内圧、血圧、心拍数の変化は連続的にレコーダーに記録した。一定の収縮の発現が約 15 分程度持続することを確認した後、0.5 % Tween 80 水溶液に懸濁させた試験化合物を静脈内投与用カニユーレを介して投与した。評価項目は律動性膀胱収縮の抑制時間及び膀胱収縮力とし、試験化合物投与後 35 分まで観察した。

その結果、本発明の有効成分化合物は膀胱収縮力には影響せずに律動性膀胱収縮の発現を抑制した。また薬物 0.25 mg/kg 静脈内投与時に律動性収縮の発現を 100 % 抑制した時間（分）を表 1 に示した。


## 【0250】

## 【表 70】

| 試験化合物   | 時間（分） |
|---------|-------|
| 実施例 59  | 5.7   |
| 実施例 93  | 9.1   |
| 実施例 124 | 8.2   |
| 実施例 140 | 17.8  |
| 実施例 142 | 17.3  |
| 実施例 171 | 12.8  |

## 【0251】

また高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャネルの特異的阻害剤であるイベリオトキシン（0.15 mg/kg、静脈投与）の前投与により、本発明化合物の律動性膀胱収縮発現抑制作用は減弱した。よって本発明化合物は、高コンダクタンス型カルシウム感受性 K チャ



ネル開口作用を介した頻尿、尿失禁等の予防・治療薬として有用であることが示された。

【産業上の利用可能性】

【0252】

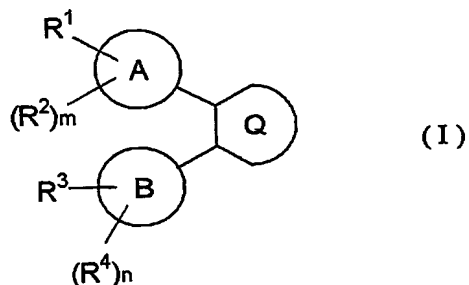
本発明の有効成分化合物は、優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口作用を有することから、頻尿、尿失禁等の予防、軽減及び／又は治療薬として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 頻尿、尿失禁等の疾患の治療に有用な高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬を提供する。

【解決手段】 式(I)：



(式中、 $R^1$ 、 $R^3$  はスルホンアミド、カルバモイル、アシル、アミノ等を示す。 $m$ 、 $n$  は0～2を示す。 $R^2$ 、 $R^4$  は、シアノ、ニトロ、水酸基、アルコキシ、ハロゲン、アルキルを示す。環Aはベンゼン、芳香族複素環を示す。環Bはベンゼン、複素環、シクロアルカンを示す。環Qはピラゾール、イソキサゾールを示す。)

により表される化合物またはその塩を有効成分として含有する高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【選択図】 なし

認定・付加情報

|         |               |
|---------|---------------|
| 特許出願の番号 | 特願2004-017662 |
| 受付番号    | 50400126421   |
| 書類名     | 特許願           |
| 担当官     | 第五担当上席 0094   |
| 作成日     | 平成16年 1月29日   |

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 1月26日

特願 2004-017662

出願人履歴情報

識別番号

[000002956]

1. 変更年月日

1990年 9月20日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

氏名

田辺製薬株式会社